

明 紹 書

不全角化抑制剤及び皮膚外用組成物

技術分野

[0001] 本発明は、皮脂が原因の不全角化を抑制する不全角化抑制剤、毛穴周囲の皮脂中の刺激成分による不全角化を抑制し、毛穴周囲の皮膚を正常に保ち、毛穴のすり鉢状構造の目立ちを抑える毛穴縮小剤、不飽和脂肪酸により惹起される肌荒れを防止・改善する、肌荒れ防止・改善剤、及び不全角化抑制、毛穴縮小、肌荒れ防止・改善の機能を有する皮膚外用組成物に関する。

背景技術

[0002] 近年、特に若い女性を中心として、毛穴の目立ちに対する悩みは大きくなっています。これを改善する皮膚外用組成物が必要とされてきました。しかし毛穴が目立つメカニズムは明らかではなく、収斂化粧水や角栓の除去による対応が一般的である。あるいはファンデーションで見た目の改善を図ることも多い。しかし、例えば収斂化粧水は、肌を引き締めることを目的にしており、アルコールにより一時的に皮膚表面温度を下げたり、有機酸等により、蛋白質を凝固させたりする作用による。従って一時的に肌を引き締めるものであるため、皮膚への負荷が大きく、また毛穴の目立ちの根本的な解決となつておらず、その効果も充分ではなかった。

[0003] 一方、グリコール酸やアスコルビン酸誘導体に毛孔縮小効果があるという報告もある(例えば、非特許文献1参照。)ものの、その作用メカニズムや効果の程度等、不明な点も多い。

[0004] また、角栓除去は毛穴につまつた角栓を物理的に除去する方法であり、例えば、塩生成基を有する高分子化合物を含有した角栓除去剤(例えば、特許文献1参照。)、水不溶性シクロデキストリンポリマーを含有した化粧料(例えば、特許文献2参照。)、粘度が5ー80mPa·s/25°Cの油分を50質量%以上含有した角栓除去用化粧料(例えば、特許文献3参照。)等による除去が知られている。このような角栓を除去する方法では物理的な力が肌にダメージになることもあります。皮膚への副作用が問題となることがあった。またその効果も一時的で角栓がすぐに再生してしまうことや、角栓を除

去すると逆に毛穴が大きくなってしまうこともあり、必ずしも効果は充分とはいえないなかつた。

[0005] 本発明者らは、毛穴の目立ちを改善する皮膚外用組成物を開発すべく、毛穴の目立つメカニズムについて鋭意検討を行い、

(1)毛孔部周囲のすり鉢状に壅んだ部分が毛穴として認識され、この部分が広いと目立つこと、

(2)さらにこのすり鉢状部分の角層が不全角化状態(本来消失しているはずの核が残存している)であること、

(3)毛穴の目立つ人は皮脂量、特に不飽和脂肪酸が多いこと、

(4)この不飽和脂肪酸は不全角化の要因になること、

(5)毛穴の目立ちは皮脂中の不飽和脂肪酸が要因となっている可能性が高いこと等を見出し、第102回日本皮膚科学会総会で発表した(非特許文献2参照。)。

[0006] 以上から、毛穴の目立つメカニズムに関しては、皮脂が原因で起こる不全角化が一因になっていることを明らかにした。さらに、不全角化を改善することにより、毛穴の目立ちは改善されることも明らかにした。

[0007] 特許文献1:特開平5-97627号公報

特許文献2:特開平5-105619号公報

特許文献3:特開2002-241260号公報

非特許文献1:矢沢等、フレグランスジャーナル、2002年、30巻、2号、p54-58

非特許文献2:飯田等、第102回日本皮膚科学会総会プログラム・抄録、2003年、103、p846

発明の開示

発明が解決しようとする課題

[0008] 本発明は上記事情に鑑みてなされたもので、その目的は、不全角化抑制、毛穴縮小、肌荒れ防止・改善等の機能を有する新規な不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤を提供すること、さらに前記機能を有する皮膚外用組成物を提供することにある。

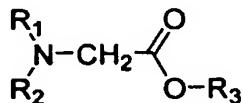
課題を解決するための手段

[0009] 本発明者らは、上記課題を解決するために、前記知見に基づき不飽和脂肪酸による不全角化抑制作用を持つ化合物の探索研究を行った結果、グリシン誘導体等の特定のアミノカルボン酸誘導体及びその塩並びに特定のアミノ硫酸誘導体及びその塩が前記作用を有し上記課題が解決されることを見出し、本発明を完成するに至った。

[0010] すなわち、本発明は、グリシン誘導体、アミノジカルボン酸誘導体、アシルアミノジカルボン酸誘導体、ピロリジンカルボン酸誘導体、ピペリジンカルボン酸誘導体、ヘキサメチレンイミンカルボン酸誘導体及び β -アラニン誘導体並びに前記各誘導体の塩からなる群から選ばれる化合物の1種又は2種以上からなる不全角化抑制剤、毛穴縮小剤である。

[0011] 前記グリシン誘導体は、下記一般式(1)で示されるグリシン誘導体であることが好ましい。

[0012] [化11]

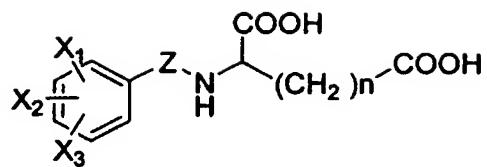


(1)

[0013] (一般式(1)中、 R_1 及び R_2 はそれぞれ独立に水素原子、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、アミノメチルカルボニル基、アミジノ基、アルキルカルボニル基、アルケニルカルボニル基、アリールカルボニル基又はアラルキルカルボニル基を表し、 R_3 は水素原子、アルキル基、アルケニル基、アリール基又はアラルキル基を表す。ただし、 R_1 、 R_2 及び R_3 は同時に水素原子ではない。)

[0014] 前記アミノジカルボン酸誘導体は、下記一般式(2)で示されるベンゾイルアミノジカルボン酸誘導体又はベンゼンスルホニルアミノジカルボン酸誘導体であることが好ましい。

[0015] [化12]

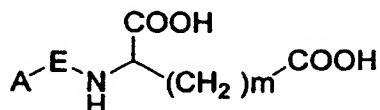


(2)

[0016] (一般式(2)中、 X_1 、 X_2 及び X_3 はそれぞれ独立に水素原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシリル基、水酸基、アミノ基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子又はトリフルオロメチル基を表し、 Z はカルボニル基又はスルホニル基を表し、 n は1又は2である。)

[0017] 前記アシルアミノジカルボン酸誘導体は、下記一般式(3)で示されるアシルアミノジカルボン酸誘導体であることが好ましい。

[0018] [化13]

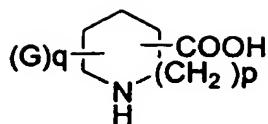


(3)

[0019] (一般式(3)中、 A は炭素数1～18のアルキル基又はアルケニル基を表し、 E はカルボニル基又はスルホニル基を表し、 m は1又は2である。)

[0020] 前記ピロリジンカルボン酸誘導体、ピペリジンカルボン酸誘導体、ヘキサメチレンイミンカルボン酸誘導体は、下記一般式(4)で示されるピロリジンカルボン酸誘導体、ピペリジンカルボン酸誘導体、ヘキサメチレンイミンカルボン酸誘導体であることが好ましい。

[0021] [化14]

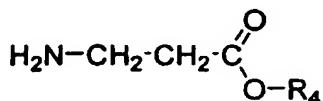


(4)

[0022] (一般式(4)中、Gは炭素数1~4のアルキル基、炭素数1~4のアルコキシル基、水酸基、アミノ基、炭素数1~4のアルキルアミノ基、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子又はトリフルオロメチル基を表し、qは0、1、2又は3である。また、pは0、1又は2である。)

[0023] 前記 β -アラニン誘導体は、下記一般式(5)で示される β -アラニン誘導体であることが好ましい。

[0024] [化15]



(5)

[0025] (一般式(5)中、R₄は水素原子、アルキル基、アルケニル基、アリール基又はアラルキル基を表す。)

[0026] さらに、本発明は、前記グリシン誘導体、アミノジカルボン酸誘導体、アシルアミノジカルボン酸誘導体、ピロリジンカルボン酸誘導体、ピペリジンカルボン酸誘導体、ヘキサメチレンイミンカルボン酸誘導体及び β -アラニン誘導体並びに前記各誘導体の塩からなる群から選ばれる化合物の1種又は2種以上を有効成分とする不全角化抑制剤、毛穴縮小剤である。

[0027] さらに、本発明は、前記不全角化抑制剤を含有する不全角化抑制用皮膚外用剤である。

[0028] さらに、本発明は、前記毛穴縮小剤を含有する毛穴縮小用皮膚外用剤である。

[0029] なお、本発明においては、以上の、化合物「グリシン誘導体、アミノジカルボン酸誘

導体、アシルアミノジカルボン酸誘導体、ピロリジンカルボン酸誘導体、ピペリジンカルボン酸誘導体、ヘキサメチレンiminカルボン酸誘導体及び β -アラニン誘導体並びに前記各誘導体の塩」に関しての発明を本発明に係る「本発明1」とする。

[0030] さらに、本発明は、下記一般式(6)、(7)又は(8)で示されるグリシン誘導体及びその塩並びに下記式(9)又は一般式(10)で示されるアミノ硫酸誘導体及びその塩からなる群から選ばれる化合物の1種又は2種以上からなる不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤である。

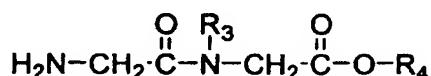
[0031] [化16]



(6)

[0032] (一般式(6)中、 R_1 は炭素数2~18のアルキル基、フェニル基、カルバモイル基又はピリジルカルボニル基を表し、 R_2 は水素原子、炭素数1~18の直鎖又は分岐のアルキル基、ベンジル基或いはフェニル基を表す。また、ベンジル基のフェニル部分及びフェニル基は1~3個の炭素数1~4のアルキル基、炭素数1~4のアルコキシル基、水酸基又はアミノ基で置換されていてもよい。)

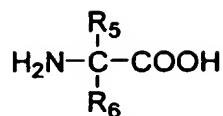
[0033] [化17]



(7)

[0034] (一般式(7)中、 R_3 は水素原子又はメチル基を表し、 R_4 は水素原子、炭素数1~18の直鎖又は分岐のアルキル基、ベンジル基或いはフェニル基を表す。また、ベンジル基のフェニル部分及びフェニル基は1~3個の炭素数1~4のアルキル基、炭素数1~4個のアルコキシル基、水酸基又はアミノ基で置換されていてもよい。ただし、 R_3 が水素原子である時、 R_4 は水素原子ではない。)

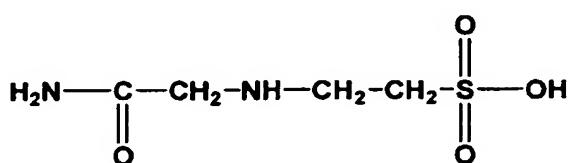
[0035] [化18]



(8)

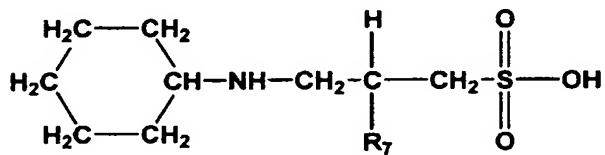
[0036] (一般式(8)中、 R_5 及び R_6 はそれぞれ独立に炭素数1~4のアルキル基を表し、また、 R_5 及び R_6 は一緒に炭素数4~7のシクロアルキル基を形成してもよい。)

[0037] [化19]



(9)

[0038] [化20]



(10)

[0039] (一般式(10)中、 R_7 は水素原子又は水酸基を表す。)

[0040] また、前記一般式(6)、(7)又は(8)で示されるグリシン誘導体及びその塩並びに前記式(9)又は一般式(10)で示されるアミノ硫酸誘導体及びその塩からなる群から選ばれる化合物の1種又は2種以上を有効成分とする不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤である。

[0041] また、前記一般式(6)、(7)又は(8)で示されるグリシン誘導体及びその塩並びに前記式(9)又は一般式(10)で示されるアミノ硫酸誘導体及びその塩からなる群から選ばれる化合物の1種又は2種以上を含有する皮膚外用組成物である。

[0042] 本発明においては、これらの、化合物「一般式(6)、(7)又は(8)で示されるグリシン誘導体及びその塩並びに式(9)又は一般式(10)で示されるアミノ硫酸誘導体及び

その塩」に関しての発明を本発明に係る「本発明2」とする。

- [0043] 前記本発明2に係る不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤において、前記一般式(6)中、 R_2 が水素原子であることが好ましい。
- [0044] また、前記本発明2に係る不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤において、前記一般式(6)中、 R_1 がカルバモイル基、 R_2 が水素原子であることが好ましい。
- [0045] また、前記本発明2に係る不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤において、前記一般式(6)中、 R_1 がフェニル基、 R_2 が水素原子であることが好ましい。
- [0046] また、前記本発明2に係る不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤において、前記一般式(6)中、 R_1 がエチル基、 R_2 が水素原子であることが好ましい。
- [0047] また、前記本発明2に係る不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤において、前記一般式(6)中、 R_1 がニコチノイル基、 R_2 が水素原子であることが好ましい。
- [0048] また、前記本発明2に係る不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤において、前記一般式(7)中、 R_3 がメチル基であることが好ましい。
- [0049] また、前記本発明2に係る不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤において、前記一般式(8)中、 R_5 と R_6 が一緒にシクロペンタメチレン基であることが好ましい。
- [0050] さらに、前記本発明2に係る皮膚外用組成物において、前記一般式(6)中、 R_2 が水素原子であることが好ましい。
- [0051] 前記本発明2に係る皮膚外用組成物において、前記一般式(6)中、 R_1 がカルバモイル基、 R_2 が水素原子であることが好ましい。
- [0052] 前記本発明2に係る皮膚外用組成物において、前記一般式(6)中、 R_1 がフェニル基、 R_2 が水素原子であることが好ましい。
- [0053] 前記本発明2に係る皮膚外用組成物において、前記一般式(6)中、 R_1 がエチル基、 R_2 が水素原子であることが好ましい。
- [0054] 前記本発明2に係る皮膚外用組成物において、前記一般式(6)中、 R_1 がニコチノイル基、 R_2 が水素原子であることが好ましい。

[0055] 前記本発明2に係る皮膚外用組成物において、前記一般式(7)中、R₃がメチル基であることが好ましい。

[0056] 前記本発明2に係る皮膚外用組成物において、前記一般式(8)中、R₅とR₆が一緒にシクロペントメチレン基であることが好ましい。

発明の効果

[0057] 本発明によれば、皮脂が原因の不全角化を抑制する不全角化抑制剤、毛穴周囲の皮脂中の刺激成分による不全角化を抑制し、毛穴周囲の皮膚を正常に保ち、毛穴のすり鉢状構造の目立ちを抑える毛穴縮小剤、不飽和脂肪酸により惹起される肌荒れを防止・改善する、肌荒れ防止・改善剤が得られる。また、不全角化抑制、毛穴縮小、肌荒れ防止・改善の機能を有する皮膚外用組成物が得られる。

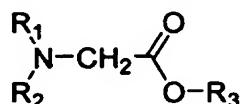
発明を実施するための最良の形態

[0058] 以下、本発明について詳述する。

[0059] 本発明に係る、本発明1においては、グリシン誘導体、アミノジカルボン酸誘導体、アシルアミノジカルボン酸誘導体、ピロリジンカルボン酸誘導体、ピペリジンカルボン酸誘導体、ヘキサメチレンイミンカルボン酸誘導体及びβ-アラニン誘導体並びに前記各誘導体の塩が用いられる。

[0060] 前記本発明1に係るグリシン誘導体としては、下記一般式(1)

[0061] [化21]



(1)

[0062] で示されるグリシン誘導体が好ましい。本発明1においては、前記グリシン誘導体から選ばれる化合物の1種又は2種以上が用いられる。

[0063] 一般式(1)中の、R₁及びR₂はそれぞれ独立に水素原子、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、アミノメチルカルボニル基、アミジノ基、アルキルカルボニル基、アルケニルカルボニル基、アリールカルボニル基又はアラルキルカルボニ

ル基である。一般式(1)中の、 R_1 、 R_2 のどちらか一方が水素原子であり、もう一方がメチル基、アミノメチルカルボニル基又はベンジルカルボニル基であることが好ましい。

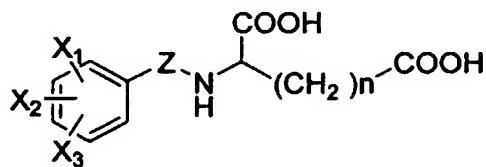
[0064] また、一般式(1)中の、 R_3 は水素原子、アルキル基、アルケニル基、アリール基又はアラルキル基である。一般式(1)中の、 R_3 は水素原子又はアルキル基が好ましく、前記アルキル基としては、メチル基、エチル基、n-ブチル基、t-ブチル基が好ましい。一般式(1)中の、 R_3 は特に水素原子又はエチル基がより好ましい。なお、一般式(1)中の、 R_1 、 R_2 及び R_3 が同時に水素原子になることはない。さらに、一般式(1)中の、 R_1 及び R_2 が水素原子であるグリシンエステル、特に炭素数1~4のアルキルエステル又はベンジルエステルが好ましい。

[0065] 一般式(1)で示されるグリシン誘導体及びその塩の具体例としては、例えば、サルコシン(N-メチルグリシン)、N-エチルグリシン、N-プロピルグリシン、N-ジエチルグリシン、N-ジメチルグリシン、N-アミジノグリシン、N-アミジノ-N-メチルグリシン、グリシルグリシン、フェナセツル酸、グリシンメチルエステル塩酸塩、グリシンエチルエステル塩酸塩、グリシンn-ブチルエステル塩酸塩、グリシンt-ブチルエステル塩酸塩、グリシンn-プロピルエステル塩酸塩、グリシンn-ペンチルエステル塩酸塩、グリシンベンジルエステル塩酸塩等が挙げられる。

[0066] これらのうち、サルコシン、グリシルグリシン、フェナセツル酸、グリシンエチルエステル塩酸塩、グリシンベンジルエステル塩酸塩が好ましく、特にサルコシン、グリシルグリシン、フェナセツル酸が好ましい。

[0067] 前記本発明1に係るアミノジカルボン酸誘導体としては、下記一般式(2)

[0068] [化22]

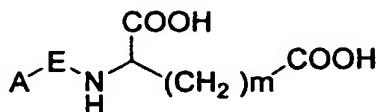


(2)

[0069] で示されるベンゾイルアミノジカルボン酸誘導体又はベンゼンスルホニルアミノジカルボン酸誘導体が好ましい。本発明1においては、前記アミノジカルボン酸誘導体から

選ばれる化合物の1種又は2種以上が用いられる。

- [0070] 一般式(2)中の、 X_1 、 X_2 及び X_3 はそれぞれ独立に水素原子、炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシル基、水酸基、アミノ基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子又はトリフルオロメチル基である。また、一般式(2)中の、Zはカルボニル基又はスルホニル基であり、一般式(2)中の、nは1又は2である。一般式(2)中の、 X_1 、 X_2 及び X_3 が水素原子であることが好ましい。また、一般式(2)中の、nが2のグルタミン酸誘導体が好ましい。
- [0071] 一般式(2)で示されるベンゾイルアミノジカルボン酸誘導体及びベンゼンスルホニアミノジカルボン酸誘導体並びに前記各誘導体の塩の具体例としては、例えば、N-ベンゾイル-L-グルタミン酸、N-ベンゼンスルホニル-L-グルタミン酸、N-ベンゾイル-D-グルタミン酸、N-ベンゼンスルホニル-D-グルタミン酸、N-(p-メトキシベンゾイル)-L-グルタミン酸、N-(p-メトキシベンゼンスルホニル)-L-グルタミン酸、N-ベンゾイル-L-アスパラギン酸、N-ベンゼンスルホニル-L-アスパラギン酸、N-ベンゾイル-D-アスパラギン酸、N-ベンゼンスルホニル-D-アスパラギン酸等が挙げられる。
- [0072] これらのうち、N-ベンゾイル-L-グルタミン酸、N-ベンゼンスルホニル-L-グルタミン酸が好ましい。
- [0073] 前記本発明1に係るアシルアミノジカルボン酸誘導体としては、下記一般式(3)
- [0074] [化23]



(3)

- [0075] で示されるアシルアミノジカルボン酸誘導体が好ましい。本発明1においては、前記アシルアミノジカルボン酸誘導体から選ばれる化合物の1種又は2種以上が用いられる。
- [0076] 一般式(3)中の、Aは炭素数1～18のアルキル基又はアルケニル基であり、炭素数

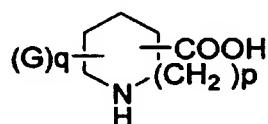
1~3のアルキル基が好ましく、特に、メチル基が好ましい。また、一般式(3)中の、Eはカルボニル基又はスルホニル基であるが、カルボニル基が好ましい。一般式(3)中の、mは1又は2である。

[0077] 一般式(3)で示されるアシルアミノジカルボン酸誘導体及びその塩の具体例としては、例えば、N-アセチル-L-アスパラギン酸、N-アセチル-L-グルタミン酸、N-アセチル-D-アスパラギン酸、N-アセチル-D-グルタミン酸、N-エチルスルホニル-L-アスパラギン酸、N-エチルスルホニル-D-アスパラギン酸、N-メチルスルホニル-D-アスパラギン酸、N-メチルスルホニル-L-アスパラギン酸、N-メチルスルホニル-D-グルタミン酸、N-メチルスルホニル-L-グルタミン酸等が挙げられる。

[0078] これらのうち、N-アセチル-L-グルタミン酸、N-アセチル-L-アスパラギン酸が好ましい。

[0079] 前記本発明1に係るピロリジンカルボン酸誘導体、ピペリジンカルボン酸誘導体、ヘキサメチレンイミンカルボン酸誘導体としては、下記一般式(4)

[0080] [化24]



(4)

[0081] で示されるピロリジンカルボン酸誘導体、ピペリジンカルボン酸誘導体、ヘキサメチレンイミンカルボン酸誘導体が好ましい。本発明1においては、前記ピロリジンカルボン酸誘導体、ピペリジンカルボン酸誘導体、ヘキサメチレンイミンカルボン酸誘導体から選ばれる化合物の1種又は2種以上が用いられる。

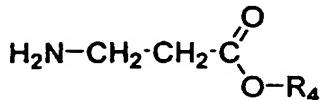
[0082] 一般式(4)中の、Gは炭素数1~4のアルキル基、炭素数1~4のアルコキシル基、水酸基、アミノ基、炭素数1~4のアルキルアミノ基、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子又はトリフルオロメチル基である。一般式(4)中の、qは0、1、2又は3である。また、一般式(4)中の、pは0、1又は2である。

[0083] 一般式(4)で示されるピロリジンカルボン酸誘導体、ピペリジンカルボン酸誘導体、

ヘキサメチレンイミンカルボン酸誘導体及び前記各誘導体の塩の具体例としては、例えば、L-プロリン、ヒドロキシ-L-プロリン、ニペコチン酸、イソニペコチン酸、ピペコリン酸等が挙げられる。

[0084] 前記本発明1に係る β -アラニン誘導体としては、下記一般式(5)

[0085] [化25]



(5)

[0086] で示される β -アラニン誘導体が好ましい。本発明1においては、前記 β -アラニン誘導体から選ばれる化合物の1種又は2種以上が用いられる。

[0087] 一般式(5)中の、R₄は水素原子、アルキル基、アルケニル基、アリール基又はアラルキル基である。該R₄は水素原子又はアルキル基が好ましく、前記アルキル基としては、メチル基、エチル基、t-ブチル基、n-ブチル基が好ましい。

[0088] 一般式(5)で示される β -アラニン誘導体及びその塩の具体例としては、例えば、 β -アラニン、 β -アラニンメチルエステル塩酸塩、 β -アラニンエチルエステル塩酸塩、 β -アラニンn-ヘキシルエステル塩酸塩等が挙げられる。

[0089] これらのうち、 β -アラニン、 β -アラニンエチルエステル塩酸塩が好ましい。

[0090] なお、本発明1に係る前記グリシン誘導体、アミノジカルボン酸誘導体、アシルアミノジカルボン酸誘導体、ピロリジンカルボン酸誘導体、ピペリジンカルボン酸誘導体、ヘキサメチレンイミンカルボン酸誘導体及び β -アラニン誘導体の塩化合物の形成に用いられる塩としては、特に限定されないが、例えば、無機塩として、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩等が挙げられる。有機塩として、酢酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、トリエタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、アミノ酸塩等が挙げられる。本発明1において用いられる前記塩化合物は、公知の方法により調製することができる。

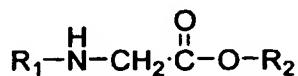
[0091] 本発明1に係るグリシン誘導体、アミノジカルボン酸誘導体、アシルアミノジカルボン

酸誘導体、ピロリジンカルボン酸誘導体、ピペリジンカルボン酸誘導体、ヘキサメチレンイミンカルボン酸誘導体及び β -アラニン誘導体並びに前記各誘導体の塩は、例えば試薬として市販されており、容易に入手することができる。また、公知の方法により合成することもできる。

- [0092] 本発明1に係る前記グリシン誘導体、アミノジカルボン酸誘導体、アシルアミノジカルボン酸誘導体、ピロリジンカルボン酸誘導体、ピペリジンカルボン酸誘導体、ヘキサメチレンイミンカルボン酸誘導体及び β -アラニン誘導体並びに前記各誘導体の塩は、いずれも後で証明するように、優れた不全角化を抑制する機能、毛穴縮小機能を有する。したがって、本発明1に係る前記グリシン誘導体、アミノジカルボン酸誘導体、アシルアミノジカルボン酸誘導体、ピロリジンカルボン酸誘導体、ピペリジンカルボン酸誘導体、ヘキサメチレンイミンカルボン酸誘導体及び β -アラニン誘導体並びに前記各誘導体の塩からなる群から選ばれる化合物の1種又は2種以上(以下、本発明1に係る前記グリシン誘導体、アミノジカルボン酸誘導体、アシルアミノジカルボン酸誘導体、ピロリジンカルボン酸誘導体、ピペリジンカルボン酸誘導体、ヘキサメチレンイミンカルボン酸誘導体及び β -アラニン誘導体並びに前記各誘導体の塩からなる群から選ばれる化合物の1種又は2種以上を、「アミノカルボン酸誘導体」ともいう。)は、不全角化抑制剤、毛穴縮小剤として有用である。
- [0093] さらに、前記アミノカルボン酸誘導体を有効成分とする不全角化抑制剤、毛穴縮小剤として有用である。この不全角化抑制剤、毛穴縮小剤の組成物は、好ましくは皮膚に外用される形態で応用され、例えば、顔用として鼻、頬等の毛穴の目立ちを改善し、ボディー用として足等の脱毛処理後における毛穴の目立ちを改善する。
- [0094] これらの本発明1に係る不全角化抑制剤及び毛穴縮小剤は、前記アミノカルボン酸誘導体の前記新規な機能の発見に基づく新規で有用な用途である。
- [0095] 本発明1に係る前記不全角化抑制剤及び毛穴縮小剤は極めて応用範囲が広く、種々の分野に応用することができる。前記分野としては、例えば、医薬部外品を含む化粧料、医薬品、食品等が挙げられ、これらが好適である。
- [0096] また、本発明1に係る前記不全角化抑制剤、毛穴縮小剤は、不全角化抑制成分又は毛穴縮小成分として皮膚外用組成物に配合され、皮膚に対して優れた効果を発

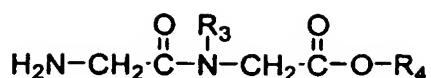
揮する不全角化抑制用皮膚外用剤、毛穴縮小用皮膚外用剤に調製される。

- [0097] したがって、本発明1に係る前記不全角化抑制剤、毛穴縮小剤を含有する皮膚外用組成物は、不全角化抑制効果を発揮する不全角化抑制用皮膚外用剤、毛穴縮小効果を発揮する毛穴縮小用皮膚外用剤(以下、これらの不全角化抑制用皮膚外用剤、毛穴縮小用皮膚外用剤を総称して「機能性皮膚外用剤」ともいう。)として有用である。
- [0098] 本発明1に係る前記機能性皮膚外用剤は、毛穴縮小剤をはじめ、鼻、頬等の毛穴の目立ちを改善する顔用化粧料、足等の脱毛処理後における毛穴の目立ちを改善するボディー用皮膚外用剤等に好適に使用し得るものである。
- [0099] 本発明1に係る前記不全角化抑制剤、毛穴縮小剤が、成分として、不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、機能性皮膚外用剤等の組成物に含有される場合、前記成分としての不全角化抑制剤、毛穴縮小剤のそれぞれは、機能を発揮するに有効な量が含有されるが、その含有量は、前記組成物全量中、0.001～20.0質量%が好ましく、さらに好ましくは、0.01～10.0質量%であり、特に好ましくは0.2～5.0質量%である。
- [0100] 本発明に係る、本発明2においては、一般式(6)、(7)又は(8)で示されるグリシン誘導体及びその塩並びに式(9)又は一般式(10)で示されるアミノ硫酸誘導体及びその塩からなる群から選ばれる化合物の1種又は2種以上が用いられる。
- [0101] 本発明2に係る一般式(6)、(7)又は(8)で示されるグリシン誘導体及びその塩について説明する。本発明2においては、下記の一般式(6)、(7)又は(8)
- [0102] [化26]



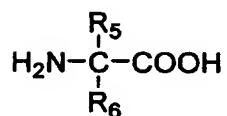
(6)

[0103] [化27]



(7)

[0104] [化28]



(8)

[0105] で示されるグリシン誘導体及びその塩からなる群から選ばれる化合物の1種又は2種以上が用いられる。

[0106] 前記一般式(6)中の、 R_1 は炭素数2～18のアルキル基、フェニル基、カルバモイル基又はピリジルカルボニル基である。前記炭素数2～18のアルキル基としては、例えばエチル基、プロピル基、ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、デシル基、ドデシル基、テトラデシル基、ヘキサデシル基、オクタデシル基、イソプロピル基等が挙げられる。また、ピリジルカルボニル基としては、例えばニコチノイル基等が挙げられる。これらの R_1 のうちでは、エチル基、フェニル基、カルバモイル基、ニコチノイル基が好ましい。

[0107] 一般式(6)中の、 R_2 は水素原子、炭素数1～18の直鎖又は分岐のアルキル基、ベンジル基或いはフェニル基である。なお、前記ベンジル基のフェニル部分及びフェニル基は、1～3個の炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシル基、水酸基又はアミノ基で置換されていてもよい。これらの R_2 のうちでは、水素原子、炭素数1～3の直鎖アルキル基が好ましく、さらに水素原子、エチルが好ましく、特に水素原子が好ましい。本発明2においては、前記一般式(6)で示されるグリシン誘導体及びその塩から選ばれる化合物の1種又は2種以上が用いられる。

[0108] 前記一般式(7)中の、 R_3 は水素原子又はメチル基であり、メチル基が好ましい。一般式(7)中の、 R_4 は水素原子、炭素数1～18の直鎖又は分岐のアルキル基、ベンジ

ル基或いはフェニル基である。なお、一般式(7)中の、R₄におけるベンジル基のフェニル部分及びフェニル基は、1～3個の炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシル基、水酸基又はアミノ基で置換されていてもよい。ただし、一般式(7)中の、R₃が水素原子である時、一般式(7)中の、R₄は水素原子ではない。これらの一般式(7)中の、R₄のうちでは、水素原子、炭素数1～4の直鎖又は分岐のアルキル基が好ましく、さらに水素原子、炭素数1～3の直鎖アルキル基が好ましく、特に水素原子、エチル基が好ましい。本発明2においては、前記一般式(7)で示されるグリシン誘導体及びその塩から選ばれる化合物の1種又は2種以上が用いられる。

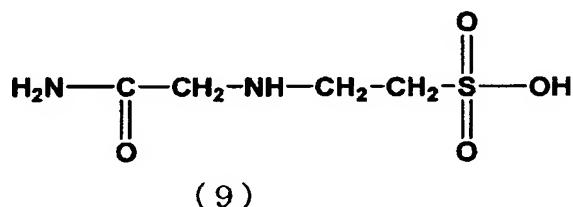
- [0109] 前記一般式(8)中の、R₅及びR₆はそれぞれ独立に炭素数1～4のアルキル基であり、また、該R₅及びR₆は一緒に炭素数4～7のシクロアルキル基を形成してもよい。該シクロアルキル基としては、例えばシクロペンタメチレン基が挙げられる。本発明2においては、前記一般式(8)で示されるグリシン誘導体及びその塩から選ばれる化合物の1種又は2種以上が用いられる。
- [0110] 本発明2に係る前記グリシン誘導体の塩の形成に用いられる塩としては、特に限定されないが、例えば、無機塩として、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩等が挙げられる。有機塩として、酢酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、トリエタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、アミノ酸塩等が挙げられる。本発明2において用いられる前記グリシン誘導体の塩は、公知の方法により調製することができる。
- [0111] 一般式(6)で示されるグリシン誘導体及びその塩の具体例としては、例えば、N-エチルグリシン、N-n-プロピルグリシン、N-iso-プロピルグリシン、N-n-ヘキシルグリシン、N-フェニルグリシン、N-フェニルグリシンエチルエステル、ヒダントイン酸、N-ニコチノイルグリシン、N-ニコチノイルグリシンエチルエステル並びにこれらの塩等が挙げられる。このうち、N-エチルグリシン、N-フェニルグリシン、ヒダントイン酸が好ましい。
- [0112] 一般式(7)で示されるグリシン誘導体及びその塩の具体例としては、例えば、グリルサルコシン、グリシルグリシンエチルエステル塩酸塩、グリシルサルコシンエチルエ

ステル塩酸塩、グリシルサルコシンメチルエステル塩酸塩、グリシルグリシンt-ブチルエステル塩酸塩、グリシルグリシンn-プロピルエステル塩酸塩、グリシルグリシンベンジルエステル塩酸塩等が挙げられる。このうち、グリシルサルコシン、グリシルグリシンエチルエステル塩酸塩が好ましい。

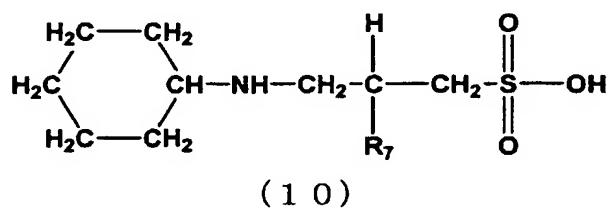
[0113] 一般式(8)で示されるグリシン誘導体及びその塩の具体例としては、例えば、2-メチルアラニン、2-エチルアラニン、2-n-プロピルアラニン、2, 2-ジエチルグリシン、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸並びにこれらの塩等が挙げられる。このうち、1-アミノシクロヘキサンカルボン酸が好ましい。

[0114] 次に、本発明2に係る式(9)又は一般式(10)で示されるアミノ硫酸誘導体及びその塩について説明する。本発明2においては、下記の式(9)又は一般式(10)

[0115] [化29]



[0116] [化30]



[0117] で示されるアミノ硫酸誘導体及びその塩からなる群から選ばれる化合物の1種又は2種以上が用いられる。一般式(10)中の、R₇は水素原子又は水酸基である。

[0118] 前記式(9)で示されるアミノ硫酸誘導体は、N-(2-アセトアミド)-2-アミノエタンスルфон酸、N-カルバモイルメチルタウリン、もしくは2-[(2-アミノ-2-オキソエチル)アミノ]エタンスルфон酸等の化学名で、一般にACESの名称で用いられている。生物学的に用いられるGood緩衝液(E. Good, in Biochemistry, 5(2), p467,

1966)の構成化合物の1つとして記載されている。しかしながら、不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤、皮膚外用組成物として用いられることは全く知られていない。

- [0119] 前記一般式(10)で示されるアミノ硫酸誘導体において、R₇が水素原子の場合は、3-(シクロヘキシルアミノ)プロパンスルфон酸等の化学名で、一般にCAPSの名称で用いられている化合物である。生物学的に用いられるGood緩衝液(E. Good, in Biochemistry, 5(2), p467, 1966)の構成成分の1つとして記載されている。しかしながら、不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤、皮膚外用組成物として用いられることは全く知られていない。
- [0120] 前記一般式(10)で示されるアミノ硫酸誘導体において、R₇が水酸基の場合は、3-(シクロヘキシルアミノ)-2-ヒドロキシプロパンスルfon酸等の化学名で、一般にCAPSOの名称で用いられている化合物である。US4169950及びUS4246194に記載があり、やはり生物学的に用いる緩衝液の1つとして記載されている。しかしながら、不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤、皮膚外用組成物として用いられることは全く知られていない。
- [0121] 本発明2に係る前記アミノ硫酸誘導体の塩の形成に用いられる塩としては、特に限定されないが、例えば、無機塩として、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アンモニウム塩等が挙げられる。有機塩として、酢酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、トリエタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、アミノ酸塩等が挙げられる。本発明2において用いられる前記アミノ硫酸誘導体の塩は、公知の方法により調製することができる。
- [0122] 本発明2に係る前記一般式(6)、(7)又は(8)で示されるグリシン誘導体及びその塩並びに前記式(9)又は一般式(10)で示されるアミノ硫酸誘導体及びその塩は、例えば試薬として市販されており、容易に入手することができる。また、公知の方法により合成することもできる。
- [0123] 本発明2に係る前記一般式(6)、(7)又は(8)で示されるグリシン誘導体及びその塩並びに前記式(9)又は一般式(10)で示されるアミノ硫酸誘導体及びその塩は、い

ずれも後で証明するように、優れた不全角化を抑制する機能、毛穴縮小機能、肌荒れを防止・改善する機能を有する。したがって、本発明2に係る前記一般式(6)、(7)又は(8)で示されるグリシン誘導体及びその塩並びに前記式(9)又は一般式(10)で示されるアミノ硫酸誘導体及びその塩からなる群から選ばれる化合物の1種又は2種以上は、不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤として有用である。

- [0124] さらに、前記一般式(6)、(7)又は(8)で示されるグリシン誘導体及びその塩並びに前記式(9)又は一般式(10)で示されるアミノ硫酸誘導体及びその塩からなる群から選ばれる化合物の1種又は2種以上を有効成分とする不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤として有用である。この不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤は、好ましくは皮膚に外用される形態で応用され、例えば、顔用として鼻、頬等の毛穴の目立ちを改善し、肌荒れを防止・改善し、またボディー用として足等の脱毛処理後における毛穴の目立ちを改善し、肌荒れを防止・改善する。
- [0125] 前記本発明2に係る不全角化抑制剤、毛穴縮小剤及び肌荒れ防止・改善剤は、前記本発明2に係る前記グリシン誘導体及びアミノ硫酸誘導体の前記新規な機能の発見に基づく新規で有用な用途である。
- [0126] 本発明2に係る前記不全角化抑制剤、毛穴縮小剤及び肌荒れ防止・改善剤は極めて応用範囲が広く、種々の分野に応用することができる。前記分野としては、例えば、医薬部外品を含む化粧料、医薬品、食品等が挙げられ、これらが好適である。
- [0127] また、本発明2に係る前記一般式(6)、(7)又は(8)で示されるグリシン誘導体及びその塩並びに前記式(9)又は一般式(10)で示されるアミノ硫酸誘導体及びその塩からなる群から選ばれる化合物の1種又は2種以上はいずれも皮膚外用組成物に配合され、不全角化抑制機能、毛穴縮小機能、肌荒れ防止・改善機能等の機能を有する皮膚外用組成物に調製される。
- [0128] したがって、本発明2に係る前記一般式(6)、(7)又は(8)で示されるグリシン誘導体及びその塩並びに前記式(9)又は一般式(10)で示されるアミノ硫酸誘導体及びその塩からなる群から選ばれる化合物の1種又は2種以上を含有する皮膚外用組成物は、不全角化抑制効果、毛穴縮小効果、肌荒れ防止・改善効果を發揮する皮膚外用組成物として有用である。

- [0129] 本発明2に係る皮膚外用組成物は、毛穴縮小剤をはじめ、鼻、頬等の毛穴の目立ちを改善する顔用化粧料、肌荒れを防止・改善する、特に顔用化粧料、足等の脱毛処理後における毛穴の目立ちを改善するボディー用皮膚外用剤等に好適に使用し得るものである。
- [0130] 本発明2に係る前記グリシン誘導体及びその塩並びに前記アミノ硫酸誘導体及びその塩が、不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤、皮膚外用組成物等の組成物に含有される場合、それらは、機能を発揮するに有効な量が含有されるが、その含有量は、それぞれ前記組成物全量中、0.001～20.0質量%が好ましく、さらに好ましくは、0.01～10.0質量%であり、特に好ましくは0.2～5.0質量%である。なお、前記グリシン誘導体及びその塩並びに前記アミノ硫酸誘導体及びその塩が混合されて用いられる場合は、それらの総含有量の上限を20.0質量%以下にすることが好ましく、さらに好ましくは10.0質量%以下であり、特に5.0質量%以下が好ましい。
- [0131] 本発明1に係る不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、機能性皮膚外用剤等の組成物及び本発明2に係る不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤、皮膚外用組成物等の組成物には、通常化粧品や医薬品等の皮膚外用剤に用いられる成分、例えば油分、界面活性剤、粉末、色材、水、アルコール類、増粘剤、キレート剤、シリコン類、酸化防止剤(抗酸化剤)、紫外線吸収剤、保湿剤、香料、各種薬効成分、防腐剤、中和剤、pH調整剤等必要に応じて適宜配合することができる。
- [0132] 上記任意配合成分のうち、油分の具体的な例としては、例えば、アボガド油、ツバキ油、タートル油、マカデミアナッツ油、トウモロコシ油、ミンク油、オリーブ油、ナタネ油、卵黄油、ゴマ油、パーシック油、小麦胚芽油、サザンカ油、ヒマシ油、アマニ油、サフラン油、綿実油、月見草油、エノ油、大豆油、落花生油、茶実油、カヤ油、コメヌカ油、シナギリ油、日本キリ油、ホホバ油、胚芽油、トリグリセリン、トリオクタン酸グリセリン、トリイソパルミチン酸グリセリン等の液体油脂、カカオ脂、ヤシ油、馬脂、硬化ヤシ油、パーム油、牛脂、羊脂、硬化牛脂、パーム核油、豚脂、モクロウ核油、硬化油、モクロウ、硬化ヒマシ油等の固型油脂、ミゾロウ、カンデリラロウ、カルナバロウ、ラノリン、酢酸ラノリン、液状ラノリン、サトウキビロウ、ラノリン脂肪酸インプロピル、ラウリ

ン酸ヘキシル、還元ラノリン、ホホバロウ、硬質ラノリン、ポリオキシエチレン(以下、POEという。)ラノリンアルコールエーテル、POEラノリンアルコールアセテート、ラノリン脂肪酸ポリエチレングリコール、POE水素添加ラノリンアルコールエーテル等のロウ類、流動パラフィン、オゾケライト、スクワレン、パラフィン、セレン、スクワラン、ワセリン、マイクロクリスタリンワックス等の炭化水素、

- [0133] ミリスチン酸イソプロピル、オクタン酸セチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、ラウリン酸ヘキシル、ミリスチン酸ミリスチル、オレイン酸デシル、ジメチルオクタン酸ヘキシルデシル、乳酸セチル、乳酸ミリスチル、酢酸ラノリン、ステアリン酸イソセチル、イソステアレン酸イソセチル、12-ヒドロキシステアリル酸コレステリル、ジー2-エチルヘキシル酸エチレングリコール、ジペンタエリスリトール脂肪酸エステル、モノイソステアリン酸N-アルキルグリコール、ジカプリン酸ネオペンチルグリコール、リンゴ酸ジイソステアリル、ジー2-ヘプチルウンデカン酸グリセリン、トリ-2-エチルヘキシル酸トリメチロールプロパン、トリイソステアリン酸トリメチロールプロパン、テトラ-2-エチルヘキシル酸ペンタエリスリトール、トリ-2-エチルヘキシル酸グリセリン、トリイソステアリン酸トリメチロールプロパン、セチル-2-エチルヘキサノエート、2-エチルヘキシルパルミテート、トリミリスチン酸グリセリン、トリ-2-ヘプチルウンデカン酸グリセライド、ヒマシ油脂肪酸メチルエステル、オレイン酸オイル、アセトグリセライド、パルミチン酸-2-ヘプチルウンデシル、アジピン酸ジイソプロピル、N-ラウロイル-L-グルタミン酸-2-オクチルドデシルエステル、アジピン酸ジー2-ヘプチルウンデシル、セバシン酸ジー2-エチルヘキシル、ミリスチン酸-2-ヘキシルデシル、パルミチン酸-2-ヘキシルデシル、アジピン酸-2-ヘキシルデシル、セバシン酸ジイソプロピル、コハク酸-2-エチルヘキシル等のエステル油、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、ベヘン酸、オレイン酸、12-ヒドロキシステアリン酸、ウンデシレン酸、ラノリン脂肪酸、イソステアリン酸、リノール酸、リノlein酸、エイコサペンタエン酸等の高級脂肪酸、ラウリルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、ベヘニルアルコール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール、セトステアリルアルコール、モノステアリルグリセリンエーテル(バチルアルコール)、2-デシルテトラデシノール、ラノリンアルコール、コレステロール、フィステロール、ヘキ

シルドデカノール、イソステアリルアルコール、オクチルドデカノール等の直鎖、分岐高級アルコール、ジメチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン等のシリコン油、パーフルオロヘキサン、トリパーフルオロー-*n*-ブチルアミン等のパーフルオロカーボンないしパーフルオロポリエーテル等を挙げることができる。

- [0134] また、界面活性剤としては、例えば、セッケン用素地、ラウリン酸ナトリウム、パルミチン酸ナトリウム等の脂肪酸セッケン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸カリウム等の高級アルキル硫酸エステル塩、POEラウリル硫酸トリエタノールアミン、POEラウリル硫酸ナトリウム等のアルキルエーテル硫酸エステル塩、ラウロイルサルコシンナトリウム等のN-アシルサルコシン酸、N-ミリストイル-N-メチルタウリンナトリウム、ヤシ油脂肪酸メチルタウリドナトリウム等の高級脂肪酸アミドスルホン酸、POEステアリルエーテルリン酸等のリン酸エステル塩、モノラウロイルモノエタノールアミドPOEスルホコハク酸ナトリウム、ラウリルポリプロピレングリコールスルホコハク酸ナトリウム等のスルホコハク酸塩、リニアドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、リニアドデシルベンゼンスルホン酸トリエタノールアミン等のアルキルベンゼンスルホン酸塩、
- [0135] N-ステアロイルグルタミン酸ジナトリウム、N-ステアロイルグルタミン酸モノナトリウム等のN-アシルグルタミン酸塩、硬化ヤシ油脂肪酸グリセリン硫酸ナトリウム等の高級脂肪酸エステル硫酸エステル塩、ロート油等の硫酸化油、POEアルキルエーテルカルボン酸、POEアルキルアリルエーテルカルボン酸塩、高級脂肪酸エステルスルホン酸塩、二級アルコール硫酸エステル塩、高級脂肪酸アルキロールアミド硫酸エステル塩、ラウロイルモノエタノールアミドコハク酸ナトリウム、カゼインナトリウム等のアニオン系界面活性剤；塩化ステアリルトリメチルアンモニウム、塩化ラウリルトリメチルアンモニウム等のアルキルトリメチルアンモニウム塩、塩化ジステアリジメチルアンモニウム塩等のジアルキルジメチルアンモニウム塩、塩化セチルピリジニウム等のアルキルピリジニウム塩、アルキル四級アンモニウム塩、アルキルジメチルベンジルアンモニウム塩、アルキルイソキノリニウム塩、ジアルキルモリホニウム塩、POEアルキルアミン、アルキルアミン塩、ポリアミン脂肪酸誘導体、アミルアルコール脂肪酸誘導体、塩化ベンザルコニウム等のカチオン系界面活性剤；
- [0136] 2-ココイル-2-イミダゾリニウムヒドロキシド-1-カルボキシエチロキシニナトリウム

塩等のイミダゾリン系両性界面活性剤、アミドベタイン、スルホベタイン等のベタイン系界面活性剤等の両性界面活性剤；

- [0137] ソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノイソステアレート、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート、ソルビタントリオレエート等のソルビタン脂肪酸エステル類、モノ綿実油脂肪酸グリセリン、モノステアリン酸グリセリン、セスキオレイン酸グリセリン、モノステアリン酸グリセリンリンゴ酸塩等のグリセリンポリグリセリン脂肪酸類、モノステアリン酸プロピレングリコール等のプロピレングリコール脂肪酸エステル類、硬化ヒマシ油誘導体、グリセリンアルキルエーテル、POE・メチルポリシロキサン共重合体等の親油性非イオン性界面活性剤；
- [0138] POEソルビタンモノオレエート、POEソルビタンモノステアレート等のPOEソルビタン脂肪酸エステル類、POEソルビットモノラウレート、POEソルビットモノオレエート、POEソルビットモノステアレート等のPOEソルビット脂肪酸エステル類、POEグリセリンモノオレエート、POEグリセリンジステアレート等のPOEグリセリン脂肪酸エステル類、POEモノオレエート、POEジステアレート、POEモノジオレエート等のPOE脂肪酸エステル類、POEラウリルエーテル、POEオレイルエーテル、POEコレスタンノールエステル等のPOEアルキルエーテル類、POEオクチルフェニルエーテル、POEノニルフェニルエーテル等のPOEアルキルフェニルエーテル類、
- [0139] POE・POPモノブチルエーテル、POE・POPセチルエーテル、POE・POPグリセリンエーテル等のPOE・POPアルキルエーテル類、POEヒマシ油、POE硬化ヒマシ油、POE硬化ヒマシ油モノイソステアレート、POE硬化ヒマシ油マレイン酸等のPOEヒマシ油硬化ヒマシ油誘導体、POEソルビットミツロウ等のPOEミツロウ・ラノリン誘導体、ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド、脂肪酸イソプロパノールアミド等のアルカノールアミド、POEプロピレングリコール脂肪酸エステル、POE脂肪酸アミド、POEアルキルアミン、ショ糖脂肪酸エステル、アルキルエトキシジメチルアミノキシド等の親水性非イオン性界面活性剤等を挙げることができる。
- [0140] また、粉末としては、例えば、マイカ、タルク、カオリン、セリサイト(絹雲母)、白雲母、金雲母、合成雲母、紅雲母、黒雲母、リチア雲母、合成雲母、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、無水ケイ酸(シリカ)、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸バリウム、ケイ酸カ

ルシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸ストロンチウム、酸化アルミニウム、硫酸バリウム、ベンガラ、黄酸化鉄、黒酸化鉄、酸化コバルト、群青、紺青、酸化チタン、酸化亜鉛、雲母チタン(酸化チタンコーテッドマイカ)、魚鱗箔、オキシ塩化ビスマス、窒化ホウ素、赤色228号、赤色226号、青色404号、ポリエチレン粉末、ポリメタクリル酸メチル粉末、ポリアミド樹脂粉末(ナイロン粉末)、セルロース粉末、オルガノポリシロキサンエラストマー、アルミニウムパウダー、カッパーパウダー等を挙げることができる。

[0141] また、アルコール類としては、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール等の低級アルコール;コレステロール、シトステロール、ラノステロール等を挙げることができる。

[0142] また、増粘剤としては、例えば、アラビアゴム、トラガントカム、ガラクタン、キャロップガム、グアーガム、カラギーナン、ペクチン、寒天、デンプン(トウモロコシ、コムギ、ジャガイモ、コメ)等の植物系高分子、デキストラン、プルラン等の微生物系高分子、カルボキシメチルデンプン、メチルヒドロキシプロピルデンプン等のデンプン系高分子、コラーゲン、カゼイン、ゼラチン等の動物系高分子、メチルセルロース、ニトロセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、セルロース硫酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、結晶セルロース等のセルロース系高分子、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸プロピレングリコールエステル等のアルギン酸系高分子、ポリビニルメチルエーテル、カルボキシビニルポリマー等のビニル系高分子、POE系高分子、POEポリオキシプロピレン共重合体系高分子、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリアクリル酸アミド等のアクリル系高分子、ポリエチレンイミン、カチオンポリマー、ベントナイト、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ラポナイト、ヘクトライト、無水ケイ酸等の無機系水溶性高分子等の水溶性高分子等を挙げができる。

[0143] また、キレート剤としては、例えば、シトラマル酸、アガル酸、グリセリン酸、シキミ酸、ヒノキチオール、没食子酸、タンニン酸、コーヒー酸、エチレンジアミン四酢酸、エチレングリコールジアミン四酢酸、ジェチレントリアミン五酢酸、フィチン酸、ポリリン酸、メタリン酸、ならびにこれらの類似体ならびにこれらのアルカリ金属塩及びカルボン酸エステル等を挙げができる。

- [0144] また、紫外線吸収剤としては、例えば、パラアミノ安息香酸等の安息香酸系紫外線吸収剤;アントラニル酸メチル等のアントラニル酸系紫外線吸収剤;サリチル酸オクチル等のサリチル酸系紫外線吸収剤;パラメトキシケイ皮酸イソプロピル、パラメトキシケイ皮酸オクチル等のケイ皮酸系紫外線吸収剤;ウロカニン酸、ウロカニン酸エチル等の紫外線吸収剤を挙げることができる。
- [0145] また、保湿剤としては、例えば、ポリエチレングリコール(以下、PEGという。)、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、1, 3-ブチレングリコール、グリセリン、ジグリセリン、キシリトール、マルチトール、マルトース、D-マンニット、ブドウ糖、果糖、コンドロイチン硫酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、乳酸ナトリウム、グルコサミン、シクロデキストリン等を挙げることができる。
- [0146] また、薬効成分としては、例えば、ビタミンA油、レチノール、パルミチン酸レチノール、塩酸ピリドキシン、ニコチン酸ベンジル、ニコチン酸アミド、ニコチン酸dl- α -トコフェロール、アスコルビン酸リン酸マグネシウム、ビタミンD₂、dl- α -トコフェロール、パントテン酸、ビオチン等のビタミン類;アズレン、グリチルリチン等の抗炎症剤;アルブチン等の美白剤、エストラジオール等のホルモン類;酸化亜鉛、タンニン酸等の收敛剤;L-メントール、カンフル等の清涼剤;その他塩化リゾチーム、塩酸ピリドキシン、イオウ等を配合することができる。さらに多様な薬効を示す各種抽出物を配合することができる。すなわちドクダミエキス、オウバクエキス、カンゾウエキス、シャクヤクエキス、ボタンピエキス、ヘチマエキス、ユキノシタエキス、ユーカリエキス、チョウジエキス、マロニエエキス、ヤグルマギクエキス、海藻エキス、タイムエキス等を挙げができる。
- [0147] また、防腐剤としては、例えば、安息香酸、サリチル酸、パラオキシ安息香酸エステル(メチルパラベン、エチルパラベン、ブチルパラベン等)、ソルビン酸、パラクロルメタクレゾール、ヘキサクロロフェン、塩化ベンザルコニウム、塩化クロルヘキシジン、トリクロロカルバニリド、感光素、フェノキシエタノール等を挙げることができる。
- [0148] また、その他、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール、2-アミノ-2-メチル-1, 3-プロパンジオール、水酸化カリウム、水酸化カリウム、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム等の中和剤;乳酸、クエン酸、グリコール酸、コハク酸、酒石酸、リンゴ酸、炭酸水素

ナトリウム炭酸水素アンモニウム等のpH調整剤;アスコルビン酸、 α -トコフェロール、カロチノイド等の抗酸化剤を本発明の製剤に配合することができる。

- [0149] 上記成分は例示であり、これらに限定されるものではない。またこれら成分は、所望する形態に応じた処方に従い、適宜組み合わせて配合することができる。
- [0150] 本発明1の不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、機能性皮膚外用剤等の組成物及び本発明2の不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤、皮膚外用組成物等の組成物は前記成分を配合して常法にしたがって調製することができる。
- [0151] 本発明1の不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、機能性皮膚外用剤等の組成物及び本発明2の不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤、皮膚外用組成物等の組成物は、医薬品、医薬部外品(軟膏剤、歯磨剤等)及び化粧品[洗顔料、乳液、クリーム、ジェル、エッセンス(美容液)、パック・マスク等の基礎化粧品;ファンデーション、口紅等のメーキャップ化粧品;口腔化粧品、芳香化粧品、毛髪化粧品、ボディー化粧品等]の形態に広く適用可能である。なお、これらの形態に、本発明1の不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、機能性皮膚外用剤等の組成物及び本発明2の不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤、皮膚外用組成物等の組成物の取り得る形態が限定されるものではない。
- [0152] また、剤型としては、水溶液系、可溶化系、乳化系、油液系、ゲル系、軟膏系、エアゾール系、水-油2層系、水-油-粉末3層系等、幅広い剤型を取り得る。
- [0153] 本発明1の不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、機能性皮膚外用剤等の組成物及び本発明2の不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤、皮膚外用組成物等の組成物を使用することにより、不全角化を抑制して肌状態を良好な状態に維持し、また改善し、さらに毛穴を縮小することで、毛穴の目立ちを抑えた若々しくみずみずしい肌を提供することが可能である。

実施例

- [0154] 以下実施例を挙げて本発明を具体的に説明する。配合量は特に断りのない限り質量%である。
- [0155] 1. 本発明1について
「実施例1」不全角化抑制効果試験

本発明1に係るグリシン誘導体等の評価試料として、主に3質量%水溶液(30質量%エタノールを含む。)を調製した。なおpHは7.0～7.5になるように、塩酸又は水酸化ナトリウムで調整した。また、溶解度が低い場合はそれに応じて溶液を調製した。

[0156] ヘアレスマウス(HR-1;星野実験動物)のマウス背部に10質量%オレイン酸(溶媒:エタノール)を $100\mu\text{l}$ 塗布した。この後、試料溶液(前記本発明1に係るグリシン誘導体等)を $100\mu\text{l}$ ずつ塗布した。これを3日間続けた。その翌日、背部の皮膚状態をCCDカメラで観察し、肌荒れ状態(角層剥離及び紅斑)を評価した。コントロール塗布の肌状態を2.0、全く肌荒れのない状態を0.0とし、肌状態に応じて0.25点間隔で視感評価した。また同時に、ヘアレスマウス背部の角層をテープで剥離し、ヘマトキシリンで核を染色して、不全角化の度合い(不全角化度)を観察し、1.0～3.0の範囲で0.25刻みで評価した。なお、評点が大きいほど有核角層細胞数が多い、すなわち不全角化が進んでいることを示す。結果を表1に示す。

[0157] [表1]

試料	濃度(質量%)	視感判定値 (4匹の平均)	不全角化度 (4匹の平均)
対照水溶液	—	2. 0	2. 0
サルコシン	3	1. 3	1. 2
グリシルグリシン	3	1. 2	1. 2
グリシルグリシルグリシン(比較例)	1	1. 9	2. 0
グリシンアミド(比較例)	3	1. 9	2. 1
グリシンベンジルエステル塩酸塩	3	1. 3	1. 2
グリシンエチルエステル塩酸塩	3	1. 2	1. 1
グリシンn-ブチルエステル塩酸塩	3	1. 6	1. 5
グリシンt-ブチルエステル塩酸塩	3	1. 6	1. 5
グリシンn-プロピルエステル塩酸塩	3	1. 4	1. 4
フェナセツル酸	3	1. 2	1. 1
N-アセチル-L-グルタミン酸	3	1. 2	1. 2
N-ベンゾイル-L-グルタミン酸	3	1. 7	1. 6
N-ベンゼンスルホニル-L-グルタミン酸	3	1. 6	1. 6
N-アセチル-L-アスパラギン酸	3	1. 4	1. 5
β-アラニン	3	1. 6	1. 5
β-アラニンエチルエステル塩酸塩	3	1. 0	1. 2
イソニペコチン酸	3	1. 6	1. 5
グアニジノイソニペコチン酸(比較例)	3	2. 0	2. 2

[0158] 濃度:30質量%エタノールを含む水溶液中の濃度

[0159] 表1から明かなように、サルコシン、グリシルグリシン、グリシンベンジルエステル塩酸塩、グリシンエチルエステル塩酸塩、グリシンn-ブチルエステル塩酸塩、グリシンt-ブチルエステル塩酸塩、グリシンn-プロピルエステル塩酸塩、フェナセツル酸、N-アセチル-L-グルタミン酸、N-ベンゾイル-L-グルタミン酸、ベンゼンスルホニル-L-グルタミン酸、N-アセチル-L-アスパラギン酸、β-アラニン、β-アラニンエチルエステル塩酸塩、イソニペコチン酸に不全角化の抑制効果が認められた。

[0160] 「実施例2」ヒト毛穴縮小効果

健常人男性の頬部を用い、1ヶ月間1日2回試料を塗布する実験を各群5人で行った。本発明1に係るグリシン誘導体等の各3質量%水溶液(15質量%エタノールを含む)を調製した。なおpHは7.0~7.5になるように、塩酸又は水酸化ナトリウムで調整した。対照は15質量%エタノール溶液を用い、前記3質量%水溶液と前記対照溶

液を半面ずつ塗布した。

[0161] 塗布運用前と運用後にレプリカを採取し、同一部位の毛穴の形状変化を、3次元レーザースキャン顕微鏡で観察した。毛穴の大きさは、視感判定により1～13の13段階(数字が大きい程毛穴は大きい。)で評価し、塗布前後の評点の差(塗布後-塗布前)を算出して、各試料の有効性を検討した。結果を表2に示す。

[0162] [表2]

試料	レプリカ判定値 (n = 5 の平均)
対照水溶液	0. 2
サルコシン	-1. 3
グリシルグリシン	-1. 0
N-アセチル-L-グルタミン酸	-0. 8
β-アラニン	-0. 9
フェナセツル酸	-0. 8

[0163] 表2から明かなように、サルコシン、グリシルグリシン、N-アセチル-L-グルタミン酸、β-アラニン、フェナセツル酸に、毛穴縮小効果が認められた。

[0164] 「実施例3」グリシルグリシンのヒト毛穴縮小効果(2)

実施例2で良好な結果が得られたグリシルグリシンについて、健常人男性21名(20代～50代、平均40. 4歳)の頬部に1日3回グリシルグリシン(約0. 1mlずつ)の塗布を1ヶ月間行った。15% (w/w) エタノールを含む1. 6% (w/w) グリシルグリシン(pHを7. 0に調整)水溶液、又は15% (w/w) エタノール水溶液を調製(コントロール)し、それぞれハーフフェイスにて反面ずつ塗布した。

[0165] 塗布運用前と運用後に頬部レプリカ(シルフロ)を採取し、広視野共焦点顕微鏡HD100D(レーザーテック社)を用いた3次元解析システム(大栗ら、第103回日本皮膚科学会総会プログラム・抄録、2004年、104、p601)により、すり鉢状部分の面積を計測した。

[0166] 3. 34mm×3. 34mmのレプリカ計測部位内で毛穴部位として認識された面積について、塗布後及び塗布前のすり鉢状面積値(mm^2)並びにその比率を表3に示した。表3よりグリシルグリシン側での面積が溶媒塗布側と比較して10%以上減少したパネル(グリシルグリシン側が縮小)、変化量が10%以内で、特に変化なしのパネル(

変わらない)、溶媒塗布側の10%以上増加したパネル(反対側が縮小)の比率は、グリシルグリシン側が縮小:変わらない:反対側が縮小=13:5:3であった。

- [0167] 塗布前後での面積比率を平均すると、溶媒塗布側では102%であるのに対し、グリシルグリシン塗布側では89%と減少していた。この面積比に関してt検定で評価したところp=0.019となり、グリシルグリシン塗布側での毛穴面積の有意な縮小が観察された(図1)。図1は塗布前の面積を100とし塗布後の面積値を平均±標準偏差で示している。
- [0168] また写真判定によっても、エタノール塗布側に比べてグリシルグリシン塗布側での毛穴の目立ちの改善が認められた。
- [0169] [表3]

パネル番号	コントロール			グリシルグリシン		
	塗布前 (mm ²)	塗布後 (mm ²)	塗布後/塗布前	塗布前 (mm ²)	塗布後 (mm ²)	塗布後/塗布前
1	0.3342	0.3475	1.040	1.2116	1.0541	0.8700
2	0.8421	0.8669	1.029	0.4486	0.5801	1.2931
3	0.6219	0.4283	0.689	0.8839	0.6728	0.7612
4	1.1352	1.2889	1.135	1.3700	1.3879	1.0131
5	1.3080	1.4473	1.106	1.3475	1.2057	0.8948
6	0.6229	0.8769	1.408	1.3982	1.3727	0.9818
7	1.1416	1.1774	1.031	1.4428	1.5166	1.0512
8	1.0761	1.1376	1.057	1.3576	1.4427	1.0627
9	0.7169	0.8149	1.137	1.1740	1.2368	1.0535
10	1.2381	1.2924	1.044	0.8110	0.6078	0.7494
11	0.4878	0.4334	0.888	0.6962	0.3675	0.5279
12	0.7902	0.6726	0.851	0.6590	0.4880	0.7405
13	0.7794	0.7434	0.954	1.4280	1.1250	0.7878
14	1.2425	1.1065	0.891	0.9402	0.5977	0.6357
15	0.7336	0.9256	1.262	1.5987	1.3739	0.8594
16	0.7259	0.6823	0.940	0.6546	0.2691	0.4111
17	0.9092	0.9757	1.073	0.8863	1.2348	1.3932
18	1.1332	0.9591	0.846	1.3482	1.2053	0.8940
19	1.2571	1.2787	1.017	0.8182	1.0498	1.2831
20	0.6886	0.5872	0.853	0.6559	0.3669	0.5594
21	0.6764	0.7510	1.110	0.8830	0.6778	0.7676
平均	—	—	1.017	—	—	0.8853
標準偏差	—	—	0.158	—	—	0.2597

[0170] 2. 本発明2について

「実施例4」不全角化抑制効果試験

本発明2に係るグリシン誘導体及びその塩並びにアミノ硫酸誘導体及びその塩の評価試料として、主に3質量%水溶液(30質量%エタノールを含む。ただし、ヒダントイン酸及びACESのみ20質量%エタノールを含む。)を調製した。なおpHは7.0ー7.5になるように、塩酸又は水酸化ナトリウムで調整した。また、溶解度が低い場合はそれに応じて溶液を調製した。

[0171] ヘアレスマウス(HR-1;星野実験動物)のマウス背部に10質量%オレイン酸(溶媒:エタノール)を $100\mu\text{l}$ 塗布した。この後、試料溶液(本発明2に係るグリシン誘導体類等)を $100\mu\text{l}$ ずつ塗布した。これを3日間続けた。その翌日、背部の皮膚状態をCDカメラで観察し、肌荒れ状態(角層剥離及び紅斑)を評価した。コントロール塗布の肌状態を2.0、全く肌荒れのない状態を0.0とし、肌状態に応じて0.25点間隔で視感評価した。また同時に、ヘアレスマウス背部の角層をテープで剥離し、ヘマトキシリンで核を染色して、不全角化の度合いを観察し、1.0ー3.0の範囲で0.25刻みで評価した。なお、評点が大きいほど有核角層細胞数が多い、すなわち不全角化が進んでいることを示す。結果を表4に示す。

[0172] [表4]

試料	濃度(質量%)	視感判定値 (4匹の平均)	不全角化度 (4匹の平均)
対照水溶液	—	2. 0	2. 0
ヒダントイン酸	3	1. 4	1. 3
N-エチルグリシン	3	1. 3	1. 2
N-フェニルグリシン	3	1. 3	1. 2
グリシルグリシンエチルエステル塩酸塩	3	1. 3	1. 1
グリシルサルコシン	3	1. 5	1. 4
グリシンアミド塩酸塩(比較例)	3	1. 9	2. 0
馬尿酸(比較例)	1	1. 8	1. 9
ベタイン(比較例)	3	1. 8	1. 8
バイシン(比較例)	3	1. 9	2. 0
ニトリロ三酢酸(比較例)	0. 4	1. 9	2. 0
N, N-ジメチルグリシン(比較例)	3	2. 1	2. 3
トリシン(比較例)	2	2. 0	2. 1
N-アセチルグリシン(比較例)	3	1. 9	2. 0
エチル-1-ピペリジン酢酸(比較例)	3	1. 8	1. 9
メチルモルフォリノ酢酸(比較例)	3	1. 9	2. 0
ヒダントイン(比較例)	1	2. 1	2. 0
ホスホノメチルグリシン(比較例)	1	1. 9	2. 1
ACES	1	1. 4	1. 2
CAPS	3	1. 3	1. 2
CAPSO	3	1. 3	1. 1
CHES(比較例)	3	1. 8	1. 9
CABS(比較例)	3	1. 9	2. 0
MOPS(比較例)	3	1. 9	2. 1
TAPS(比較例)	3	2. 0	2. 1

[0173] 濃度:30質量%エタノールを含む水溶液中の濃度(ただし、ヒダントイン酸及びAC

ESのみ20質量%エタノールを含む水溶液中の濃度)

[0174] 表4から明かなように、ヒダントイン酸、N-エチルグリシン、N-フェニルグリシン、グリシルグリシンエチルエステル塩酸塩、グリシルサルコシン、ACES、CAPS、CAPSOに不全角化の抑制効果が認められた。一方、比較例の結果に見られるように、例えば、カルボキシル基がアミドになったもの(グリシンアミド塩酸塩やヒダントイン)では効果がなかった。また、アミノ基側の修飾では、N-エチルやN-フェニル基では効果があるが、N, N-ジメチルやN-アセチルになると効果は消失した。また、CHES(2-(N-シクロヘキシルアミノ)エタンスルфон酸)、CABS(4-(シクロヘキシルアミノ)-1

ーブタンスルфон酸)、MOPS(3-(N-モルフォリノ)プロパンスルфон酸)、TAPS(N-トリス(ヒドロキシメチル)メチル-3-アミノプロパンスルfon酸)等のようにGood緩衝液の構成化合物の1つであり、かつアミノ硫酸誘導体であっても効果は認められなかった。

[0175] 「実施例5」ヒト毛穴縮小効果

健常人男性の頬部を用い、1ヶ月間1日2回試料を塗布する実験を各群5人で行った。本発明2に係るグリシン誘導体及びその塩並びにアミノ硫酸誘導体及びその塩の各3質量%水溶液(15質量%エタノールを含む)、ACESの2質量%水溶液(15質量%エタノールを含む)、CAPSの3質量%水溶液(15質量%エタノールを含む)及びCAPSOの3質量%水溶液(15質量%エタノールを含む)を調製した。なおpHは7.0~7.5になるように、塩酸又は水酸化ナトリウムで調整した。対照は15質量%エタノール水溶液を用い、前記試料水溶液と前記対照水溶液を半面ずつ塗布した。

[0176] 塗布連用前と連用後にレプリカを採取し、同一部位の毛穴の形状変化を、3次元レーザースキャン顕微鏡で観察した。毛穴の大きさは、視感判定により1~13の13段階(数字が大きい程毛穴は大きい。)で評価し、塗布前後の評点の差(塗布後-塗布前)を算出して、各薬剤の有効性を検討した。結果を表5に示す。

[0177] [表5]

試料	濃度(質量%)	レプリカ判定値 (n = 5 の平均)
対照水溶液	—	0.3
N-エチルグリシン	3.0	-1.4
N-フェニルグリシン	3.0	-1.0
ヒダントイン酸	3.0	-0.8
グリシルサルコシン	3.0	-0.8
ACES	2.0	-1.5
CAPS	3.0	-1.4
CAPSO	3.0	-1.6

[0178] 表5から明かにように、N-エチルグリシン、N-フェニルグリシン、ヒダントイン酸、グリシルサルコシン、ACES、CAPS、CAPSOに毛穴縮小効果が認められた。

[0179] 「実施例6」N-エチルグリシン塗布によるヒトの不全角化抑制及び毛穴縮小効果
実施例5に記載したヒト毛穴縮小効果試験の中で、N-エチルグリシンの塗布に関

して、テープで取得した角層の有核角層細胞数の測定し不全角化の改善を検討した。また、レプリカを用いて3.34mm×3.34mmの範囲の毛穴サイズを実際に測定し、縮小効果を検討した。

[0180] 具体的には、試料塗布後についてのみ、カットテープ(ニチバン)で角層を採取し、0.1mg/mlになるようPBSに溶解したヘキスト33342溶液を添加し、20分暗所で放置後、蛍光顕微鏡で12mm×34mmの範囲の有核細胞数を測定した。また、シリフロ(Flexico社)を用いて作製したレプリカについては、試料塗布前と後で同一箇所(3.34mm×3.34mm)の3次元形状を共焦点顕微鏡(HD100D、レーザーテック)で取り込み、毛穴の大きさ(面積値)を測定・比較した。

[0181] 有核角層細胞数の測定結果を図2に、レプリカの解析による毛穴面積の変化を図3に示す。その結果、3質量%N-エチルグリシンを塗布した側の方が有核細胞数は少なく、不全角化が抑制される傾向にあることが分かった。また、毛穴面積について、コントロール側では少しの減少(塗布前に比べ平均92%)であるのに対し、N-エチルグリシン塗布側ではより大きな減少(塗布前に比べ平均73%)が見られ、本化合物の毛穴縮小効果が確認された。

[0182] 「実施例7」オレイン酸塗布による肌荒れに対する抑制効果。

オレイン酸塗布による肌荒れに対する本発明2に係るグリシン誘導体及びその塩並びにアミノ硫酸誘導体及びその塩の抑制効果を調べるために、塗布前と塗布後の水分蒸散量(TEWL値)を測定し、その差の値をコントロール(対照水溶液)と比較し、効果を調べた。試料の調製及び塗布方法は実施例4に従った。なお、TEWLはTEWA meter TM210(Courage+Khazaka社)を用いて測定した。

[0183] ヘアレスマウス(HR-1、各群4匹)のマウス背部に10質量%オレイン酸(溶媒:エタノール)を100μl塗布した。この後試料溶液(本発明2に係るグリシン誘導体及びその塩並びにアミノ硫酸誘導体及びその塩)を100μlずつ塗布した。これを3日間続けた。その翌日、背部のTEWL値を測定し、4匹の値を平均した。結果を表6に示す。
△TEWL値が大きいほど肌荒れが悪化したことを示す。

[0184] [表6]

試料	濃度(質量%)	ΔTEWL値
対照水溶液	—	12.0
ヒダントイン酸	3	8.0
N-エチルグリシン	3	9.0
N-フェニルグリシン	3	7.9
グリシルグリシンエチルエステル塩酸塩	3	6.7
ニコチノイルグリシン	0.1	7.4
グリシンアミド塩酸塩(比較例)	3	12.4
馬尿酸(比較例)	1	10.5
ベタイン(比較例)	3	10.6
バイシン(比較例)	3	12.0
ニトリロ三酢酸(比較例)	0.4	11.5
N,N-ジメチルグリシン(比較例)	3	15.5
トリシン(比較例)	2	12.2
N-アセチルグリシン(比較例)	3	14.7
エチル-1-ピペリジン酢酸(比較例)	3	10.7
メチルモルフォリノ酢酸(比較例)	3	10.8
ヒダントイン(比較例)	1	17.6
ホスホノメチルグリシン(比較例)	1	11.4
ACES	1	6.9
CAPS	3	8.1
CAPSO	3	7.9
CHEs(比較例)	3	12.3
CABS(比較例)	3	11.9
MOPS(比較例)	3	13.2
TAPS(比較例)	3	12.0

[0185] 表6から明かなように、ヒダントイン酸、N-フェニルグリシン、N-エチルグリシン、グリシルグリシンエチルエステル塩酸塩、ニコチノイルグリシン、ACES、CAPS、CAPSO塗布により、ΔTEWL値が対照水溶液に比べ有意に低く、肌荒れ防止・改善効果が認められた。

[0186] 以下、本発明1に係る製剤例として皮膚外用の組成物を示す。なお、いずれの組成物も、不全角化抑制、毛穴縮小等の優れた効果を有していた。

[0187] 製剤例1 化粧水

成分	配合量(質量%)
(1) 1, 3-ブチレングリコール	6.0

(2)グリセリン	4. 0
(3)オレイルアルコール	0. 1
(4)POE(20)ソルビタンモノラウリン酸エステル	0. 5
(5)POE(15)ラウリルアルコールエステル	0. 5
(6)エタノール	10. 0
(7)サルコシン	3. 0
(8)精製水	残余

[0188] (製法)

(8)精製水に(1)及び(2)を室温にて溶解し水相とした。(6)エタノールに他の成分を溶解し、先の水相に混合可溶化した。次いで(7)サルコシンを添加した。その後濾過、充填し化粧水を得た。

[0189] 製剤例2 化粧水

成分	配合量(質量%)
(アルコール相)	
(1)エタノール	10. 0
(2)オレイルアルコール	0. 1
(3)POE(20)ソルビタンモノラウリン酸エステル	0. 5
(4)POE(15)ラウリルエーテル	0. 5
(5)防腐剤	適量
(6)香料	適量
(水相)	
(7)1, 3-ブチレングリコール	6. 0
(8)グリシルグリシン	3. 0
(9)グリセリン	4. 0
(10)イオン交換水	残余

[0190] (製法)

水相、アルコール相をそれぞれ調製後、混合した。

[0191] 製剤例3 化粧水

成分	配合量(質量%)
(アルコール相)	
(1)エタノール	10. 0
(2)オレイルアルコール	0. 1
(3)POE(20)ソルビタンモノラウリン酸エステル	0. 5
(4)POE(15)ラウリルエーテル	0. 5
(5)防腐剤	適量
(6)香料	適量
(水相)	
(7)1, 3-ブチレングリコール	6. 0
(8)フェナセツル酸	1. 0
(9)グリセリン	4. 0
(10)イオン交換水	残余

[0192] (製法)

水相、アルコール相をそれぞれ調製後、混合した。

[0193] 製剤例4 化粧水

成分	配合量(質量%)
(アルコール相)	
(1)エタノール	10. 0
(2)オレイルアルコール	0. 1
(3)POE(20)ソルビタンモノラウリン酸エステル	0. 5
(4)POE(15)ラウリルエーテル	0. 5
(5)防腐剤	適量
(6)香料	適量
(水相)	
(7)1, 3-ブチレングリコール	6. 0
(8)N-アセチル-L-グルタミン酸	5. 0
(9)グリセリン	4. 0

(10)イオン交換水 残余

[0194] (製法)

水相、アルコール相をそれぞれ調製後、混合した。

[0195] 製剤例5 化粧水

成分	配合量(質量%)
(アルコール相)	
(1)エタノール	10.0
(2)オレイルアルコール	0.1
(3)POE(20)ソルビタンモノラウリン酸エステル	0.5
(4)POE(15)ラウリルエーテル	0.5
(5)防腐剤	適量
(6)香料	適量
(水相)	
(7)1, 3-ブチレングリコール	6.0
(8)N-アセチル-L-アスパラギン酸	0.01
(9)イソニペコチン酸	0.01
(10)グリセリン	4.0
(11)イオン交換水	残余

[0196] (製法)

水相、アルコール相をそれぞれ調製後、混合した。

[0197] 製剤例6 化粧水

成分	配合量(質量%)
(アルコール相)	
(1)エタノール	10.0
(2)オレイルアルコール	0.1
(3)POE(20)ソルビタンモノラウリン酸エステル	0.5
(4)POE(15)ラウリルエーテル	0.5
(5)防腐剤	適量

(6)香料 (水相)	適量
(7)1, 3-ブチレングリコール	6. 0
(8)サルコシン	20. 0
(9)グリセリン	4. 0
(10)イオン交換水	残余

[0198] (製法)

水相、アルコール相をそれぞれ調製後、混合した。

[0199] 製剤例7 化粧水

成分	配合量(質量%)
(1)1, 3-ブチレングリコール	6. 0
(2)グリセリン	4. 0
(3)オレイルアルコール	0. 1
(4)POE(20)ソルビタンモノラウリン酸エステル	0. 5
(5)POE(15)ラウリルアルコールエステル	0. 5
(6)エタノール	10. 0
(7)サルコシン	1. 0
(8)グリシルグリシン	1. 0
(9)N-(2-ヒドロキシエチル)エチレンジアミン三酢酸	0. 2
(10)精製水	残余

[0200] (製法)

(10)精製水に(1)及び(2)を室温にて溶解し水相とした。(6)エタノールに他の成分を溶解し、先の水相に混合可溶化した。次いで(7)サルコシン及び(8)グリシルグリシンを添加した。その後濾過、充填し化粧水を得た。

[0201] 製剤例8 クリーム

成分	配合量(質量%)
(1)ステアリルアルコール	6. 0
(2)ステアリン酸	2. 0

(3)水添ラノリン	4. 0
(4)スクワラン	9. 0
(5)オクチルドデカノール	10. 0
(6)1, 3-ブチレングリコール	6. 0
(7)PEG1500	4. 0
(8)POE(25)セチルアルコールエステル	3. 0
(9)モノステアリン酸グリセリン	2. 0
(10)サルコシン	0. 2
(11)トコフェロール	0. 1
(12)精製水	残余

[0202] (製法)

(12)精製水に(6)、(7)を加え70℃に加熱調整した。(1)～(5)を加熱溶解後、(8)～(9)、(11)を加え70℃に調整した。ここに(10)を添加した。これを先の水相に加えて、ホモミキサーにて乳化粒子を均一にし、脱気・濾過・冷却してグリームを得た。

[0203] 製剤例9 クリーム

成分	配合量(質量%)
(1)ステアリルアルコール	6. 0
(2)ステアリン酸	2. 0
(3)水添ラノリン	4. 0
(4)スクワラン	9. 0
(5)オクチルドデカノール	10. 0
(6)1, 3-ブチレングリコール	6. 0
(7)PEG1500	4. 0
(8)POE(25)セチルアルコールエステル	3. 0
(9)モノステアリン酸グリセリン	2. 0
(10)グリシルグリシン	10. 0
(11)トコフェロール	0. 1
(12)精製水	残余

[0204] (製法)

(12) 精製水に(6)、(7)を加え70°Cに加熱調整した。(1)～(5)を加熱溶解後、(8)～(9)、(11)を加え70°Cに調整した。ここに(10)を添加した。これを先の水相に加えて、ホモミキサーにて乳化粒子を均一にし、脱気・濾過・冷却してグリームを得た。

[0205] 製剤例10 クリーム

成分	配合量(質量%)
(1)ステアリン酸	5. 0
(2)ステアリルアルコール	4. 0
(3)イソプロピルミリストート	18. 0
(4)グリセリンモノステアリン酸エステル	3. 0
(5)プロピレングリコール	10. 0
(6)フェナセツル酸	3. 0
(7)水酸化カリウム	0. 2
(8)亜硫酸水素ナトリウム	0. 01
(9)防腐剤	適量
(10)香料	適量
(11)イオン交換水	残余

[0206] (製法)

イオン交換水にプロピレングリコール、フェナセツル酸及び水酸化カリウムを加えて溶解し、加熱して70°Cに保った(水相)。他の成分を混合し、加熱融解して70°Cに保った(油相)。水相に油相を徐々に加えて予備乳化し、ホモミキサーで均一に乳化後、よくかきませながら30°Cまで冷却した。

[0207] 製剤例11 クリーム

成分	配合量(質量%)
ステアリン酸	6. 0
ソルビタンモノステアリン酸エステル	2. 0
POE(20)ソルビタンモノステアリン酸エステル	1. 5
プロピレングリコール	10. 0

グリセリントリオクタノエート	10. 0
スクワレン	5. 0
N-アセチル-L-グルタミン酸	0. 001
亜硫酸水素ナトリウム	0. 01
エチルパラベン	0. 3
香料	適量
イオン交換水	残余

[0208] (製法)

イオン交換水にプロピレングリコールを加えて溶解し、加熱して70℃に保った(水相)。他の成分を混合し、加熱融解して70℃に保った(油相)。水相に油相を徐々に加え、予備乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化した後、よくかきまぜながら30℃まで冷却した。

[0209] 製剤例12 美容液

成分	配合量(質量%)
(A相)	
(1) 95%エタノール	10. 0
(2) POE(20)オクチルドデカノール	1. 0
(3) パントニールエチルエーテル	0. 1
(4) ASDA・4Na	1. 5
(5) メチルパラベン	0. 15
(6) エタノール	10. 0
(B相)	
(7) 水酸化カリウム	0. 1
(C相)	
(8) グリセリン	5. 0
(9) ジプロピレングリコール	10. 0
(10) β-アラニン	1. 0
(11) カルボキシビニルポリマー	0. 2

(12) 精製水 残余

[0210] (製法)

(6) エタノールに(5)メチルパラベンと香料を加え、溶解した(アルコール相)。(12)
精製水にこのアルコール相及びその他の成分を加え可溶化し、充填した。

[0211] 製剤例13 美容液

成分	配合量(質量%)
(A相)	
95%エタノール	10. 0
POE(20)オクチルドデカノール	1. 0
メチルパラベン	0. 15
パントテニルエチルエーテル	0. 1
(B相)	
水酸化カリウム	0. 1
(C相)	
グリセリン	5. 0
ジプロピレングリコール	10. 0
亜硫酸水素ナトリウム	0. 03
カルボキシビニルポリマー	0. 2
フェナセツル酸	2. 0
イオン交換水	残余

[0212] (製法)

A相、C相をそれぞれ均一に溶解し、C相にA相を加えて可溶化した。次いでB相を加えて混合した。

[0213] 製剤例14 美容液

成分	配合量(質量%)
(A相)	
95%エタノール	10. 0
POE(20)オクチルドデカノール	1. 0

メチルパラベン	0. 15
パントテニルエチルエーテル	0. 1
(B相)	
水酸化カリウム	0. 1
(C相)	
グリセリン	5. 0
ジプロピレングリコール	10. 0
亜硫酸水素ナトリウム	0. 03
カルボキシビニルポリマー	0. 2
サルコシン	3. 0
グリシルグリシン	2. 0
イオン交換水	残余

[0214] (製法)

A相、C相をそれぞれ均一に溶解し、C相にA相を加えて可溶化した。次いでB相を加えて混合した。

[0215] 製剤例15 乳液

成分	配合量(質量%)
(1)ステアリン酸	2. 5
(2)セチルアルコール	1. 5
(3)ワセリン	5. 0
(4)流動パラフィン	10. 0
(5)POE(10)モノオレイン酸エステル	2. 0
(6)PEG1500	3. 0
(7)トリエタノールアミン	1. 0
(8)サルコシン	1. 0
(9)亜硫酸水素ナトリウム	0. 01
(10)エチルパラベン	0. 3
(11)カルボキシビニルポリマー	0. 05

(12) 香料	適量
(13) イオン交換水	残余

[0216] (製法)

少量のイオン交換水にカルボキシビニルポリマーを溶解した(A相)。イオン交換水の残部にPEG1500、サルコシン及びトリエタノールアミンを加え、加熱溶解して70°Cに保った(水相)。他の成分を混合し、加熱融解して70°Cに保った(油相)。水相に油相を加えて予備乳化を行い、A相を加えてホモミキサーで均一に乳化した後、よくかきませながら30°Cまで冷却した。

[0217] 製剤例16 乳液

成分	配合量(質量%)
(1)ステアリン酸	2. 5
(2)セチルアルコール	1. 5
(3)ワセリン	5. 0
(4)流動パラフィン	10. 0
(5)POE(10)モノオレイン酸エステル	2. 0
(6)PEG1500	3. 0
(7)トリエタノールアミン	1. 0
(8)グリシルグリシン	0. 5
(9)亜硫酸水素ナトリウム	0. 01
(10)エチルパラベン	0. 3
(11)カルボキシビニルポリマー	0. 05
(12)香料	適量
(13)イオン交換水	残余

[0218] (製法)

少量のイオン交換水にカルボキシビニルポリマーを溶解した(A相)。イオン交換水の残部にPEG1500、グリシルグリシン及びトリエタノールアミンを加え、加熱溶解して70°Cに保った(水相)。他の成分を混合し、加熱融解して70°Cに保った(油相)。水相に油相を加えて予備乳化を行い、A相を加えてホモミキサーで均一に乳化した後

、よくかきまぜながら30°Cまで冷却した。

[0219] 製剤例17 ジェル

成分	配合量(質量%)
(1) 95%エタノール	10. 0
(2) ジプロピレングリコール	15. 0
(3) POE(15)オレイルアルコールエール	2. 0
(4) サルコシン	0. 5
(5) 亜硫酸水素ナトリウム	0. 03
(6) β -アラニンエチルエステル塩酸塩	0. 5
(7) カルボキシビニルポリマー(「カーボポール941」)	1. 0
(8) 苛性カリ	0. 15
(9) L-アルギニン	0. 1
(10) 香料	適量
(11) 防腐剤	適量
(12) 精製水	残余

[0220] (製法)

(12) 精製水に(4)及び(7)を均一に溶解した(水相)。一方、(1)に(2)、(3)、及び(5)、(6)、(10)を溶解し、これを水相に添加した。次いで(8)、(9)で中和させ増粘して、ゼリーを得た。

[0221] 製剤例18 ジェル

成分	配合量(質量%)
(1) 95%エタノール	10. 0
(2) ジプロピレングリコール	15. 0
(3) POE(50)オレイルエーテル	2. 0
(4) カルボキシビニルポリマー	1. 0
(5) 水酸化ナトリウム	0. 15
(6) グリシルグリシン	1. 0
(7) N-アセチル-L-グルタミン酸	1. 0

(8)メチルパラベン 0. 2

(9)香料 適量

(10)イオン交換水 残余

[0222] (製法)

イオン交換水にカルボキシビニルポリマーを均一に溶解した(A相)。95%エタノールにグリシルグリシン、N-アセチル-L-グルタミン酸及びPOE(50)オレイルエーテルを溶解し、A相に添加した。水酸化ナトリウム以外の成分を添加後、水酸化ナトリウムを添加して中和増粘させた。

[0223] 製剤例19 パック

成分	配合量(質量%)
(A相)	
ジプロピレングリコール	5. 0
POE(60)硬化ヒマシ油	5. 0
(B相)	
オリーブ油	5. 0
酢酸トコフェロール	0. 2
エチルパラベン	0. 2
香料	0. 2
(C相)	
サルコシン	1. 0
亜硫酸水素ナトリウム	0. 03
ポリビニルアルコール (ケン化度90、重合度2000)	13. 0
エタノール	7. 0
イオン交換水	残余

[0224] (製法)

A相、B相、C相をそれぞれ均一に溶解し、A相にB相を加えて可溶化した。次いでこれをC相に加えて混合した。

[0225] 製剤例20 ピールオフ型パック

成分	配合量(質量%)
(アルコール相)	
95%エタノール	10. 0
POE(15)オレイルアルコールエーテル	2. 0
防腐剤	適量
香 料	適量
(水相)	
グリシルグリシン	0. 5
グルタチオン	3. 0
アルブチン	3. 0
ポリビニルアルコール	12. 0
PEG1500	1. 0
イオン交換水	残余

[0226] (製法)

80°Cにて水相を調製し、50°Cに冷却した。次いで、室温で調製したアルコール相を添加後均一に混合し、放冷した。

[0227] 製剤例21 ピールオフ型パック

成分	配合量(質量%)
(アルコール相)	
95%エタノール	10. 0
POE(15)オレイルアルコールエーテル	2. 0
防腐剤	適量
香 料	適量
(水相)	
フェナセツル酸	1. 0
ポリビニルアルコール	12. 0
PEG1500	1. 0

イオン交換水	残余
--------	----

[0228] (製法)

80°Cにて水相を調製し、50°Cに冷却した。次いで、室温で調製したアルコール相を添加後均一に混合し、放冷した。

[0229] 製剤例22 粉末入りパック

成分 (アルコール相)	配合量(質量%)
95%エタノール	2. 0
防腐剤	適量
香料	適量
色剤	適量
(水相)	
サルコシン	1. 0
プロピレングリコール	7. 0
亜鉛華	25. 0
カオリン	20. 0
イオン交換水	残余

[0230] (製法)

室温にて水相を均一に調製した。次いで、室温にて調製したアルコール相を添加し均一に混合した。

[0231] 製剤例23 粉末入りパック

成分 (アルコール相)	配合量(質量%)
95%エタノール	2. 0
防腐剤	適量
香料	適量
色剤	適量
(水相)	

グリシルグリシン	0. 2
プロピレングリコール	7. 0
亜鉛華	25. 0
カオリン	20. 0
イオン交換水	残余

[0232] (製法)

室温にて水相を均一に調製した。次いで、室温にて調製したアルコール相を添加し均一に混合した。

[0233] 製剤例24 固形パウダーファンデーション

成分	配合量(質量%)
(1)タルク	15. 0
(2)セリサイト	10. 0
(3)球状ナイロン粉末	10. 0
(4)多孔性無水ケイ酸粉末	15. 0
(5)窒化ホウ素	5. 0
(6)二酸化チタン	5. 0
(7)酸化鉄	3. 0
(8)ステアリン酸亜鉛	5. 0
(9)サルコシン	1. 0
(10)流動パラフィン	残余
(11)トリイソオクタン酸グリセリン	15. 0
(12)セスキオレイン酸ソルビタン	1. 5
(13)防腐剤	適量
(14)香料	適量

[0234] (製法)

(1)～(8)の各成分を混合粉碎したところへ、(9)～(14)の各成分を混合したもの を加えて攪拌混合し、容器に成型して固体ファンデーションを得た。

[0235] 製剤例25 固形パウダーファンデーション

成分	配合量(質量%)
(1)タルク	15.0
(2)セリサイト	10.0
(3)球状ナイロン粉末	10.0
(4)多孔性無水ケイ酸粉末	15.0
(5)窒化ホウ素	5.0
(6)二酸化チタン	5.0
(7)酸化鉄	3.0
(8)ステアリン酸亜鉛	5.0
(9)グリシルグリシン	1.0
(10)流動パラフィン	残余
(11)トリイソオクタン酸グリセリン	15.0
(12)セスキオレイン酸ソルビタン	1.5
(13)防腐剤	適量
(14)香料	適量

[0236] (製法)

(1)～(8)の各成分を混合粉碎したところへ、(9)～(14)の各成分を混合したもの
を加えて攪拌混合し、容器に成型して固体ファンデーションを得た。

[0237] 製剤例26 固体パウダーファンデーション

成分	配合量(質量%)
(1)タルク	15.0
(2)セリサイト	10.0
(3)球状ナイロン粉末	10.0
(4)多孔性無水ケイ酸粉末	15.0
(5)窒化ホウ素	5.0
(6)二酸化チタン	5.0
(7)酸化鉄	3.0
(8)ステアリン酸亜鉛	5.0

(9)フェナセツル酸	1. 0
(10)N-アセチル-L-グルタミン酸	1. 0
(11)流動パラフィン	残余
(12)トリイソオクタン酸グリセリン	15. 0
(13)セスキオレイン酸ソルビタン	1. 5
(14)防腐剤	適量
(15)香料	適量

[0238] (製法)

(1)～(8)の各成分を混合粉碎したところへ、(9)～(15)の各成分を混合したもの
を加えて攪拌混合し、容器に成型して固形ファンデーションを得た。

[0239] 製剤例27 油中水型乳化ファンデーション

成分	配合量(質量%)
(1)球状ナイロン	10. 0
(2)多孔性無水ケイ酸粉末	8. 0
(3)雲母チタン	2. 0
(4)シリコーン処理セリサイト	2. 0
(5)シリコーン処理マイカ	12. 0
(6)シリコーン処理二酸化チタン	5. 0
(7)シリコーン処理酸化鉄	2. 0
(8)イオン交換水	残余
(9)グリシルグリシン	2. 0
(10)デカメチルシクロヘキサンシロキサン	18. 0
(11)ジメチルポリシロキサン	5. 0
(12)スクワラン	1. 0
(13)POE変性ジメチルポリシロキサン	2. 0
(14)防腐剤	適量
(15)香料	適量

[0240] (製法)

(9)～(15)の各成分を均一に混合溶解したのに、混合粉碎した(1)～(7)を加えて分散させた。この分散液に、(8)を加えて乳化し、容器に充填して油中水型乳化ファンデーションを得た。

[0241] 製剤例28 油中水型乳化ファンデーション

成分	配合量(質量%)
(1)球状ナイロン	10.0
(2)多孔性無水ケイ酸粉末	8.0
(3)雲母チタン	2.0
(4)シリコーン処理セリサイト	2.0
(5)シリコーン処理マイカ	12.0
(6)シリコーン処理二酸化チタン	5.0
(7)シリコーン処理酸化鉄	2.0
(8)イオン交換水	残余
(9)N-アセチル-L-グルタミン酸	2.0
(10)デカメチルシクロヘキサン	18.0
(11)ジメチルポリシロキサン	5.0
(12)スクワラン	1.0
(13)POE変性ジメチルポリシロキサン	2.0
(14)防腐剤	適量
(15)香料	適量

[0242] (製法)

(9)～(15)の各成分を均一に混合溶解したのに、混合粉碎した(1)～(7)を加えて分散させた。この分散液に、(8)を加えて乳化し、容器に充填して油中水型乳化ファンデーションを得た。

[0243] 製剤例29 油中水型乳化ファンデーション

成分	配合量(質量%)
(1)球状ナイロン	10.0
(2)多孔性無水ケイ酸粉末	8.0

(3)雲母チタン	2. 0
(4)シリコーン処理セリサイト	2. 0
(5)シリコーン処理マイカ	12. 0
(6)シリコーン処理二酸化チタン	5. 0
(7)シリコーン処理酸化鉄	2. 0
(8)イオン交換水	残余
(9)サルコシン	3. 0
(10)デカメチルシクロヘンタンシロキサン	18. 0
(11)ジメチルポリシロキサン	5. 0
(12)スクワラン	1. 0
(13)POE変性ジメチルポリシロキサン	2. 0
(14)防腐剤	適量
(15)香料	適量

[0244] (製法)

(9)～(15)の各成分を均一に混合溶解した後に、混合粉碎した(1)～(7)を加えて分散させた。この分散液に、(8)を加えて乳化し、容器に充填して油中水型乳化ファンデーションを得た。

[0245] 以下、本発明2に係る製剤例としての皮膚外用の組成物を示す。なお、製剤例のいずれの組成物も、不全角化抑制、毛穴縮小、肌荒れ防止・改善等の優れた効果を有していた。

[0246] 製剤例30 化粧水

成分	配合量(質量%)
(1)1, 3-ブチレングリコール	6. 0
(2)グリセリン	4. 0
(3)オレイルアルコール	0. 1
(4)POE(20)ソルビタンモノラウリン酸エステル	0. 5
(5)POE(15)ラウリルアルコールエステル	0. 5
(6)エタノール	10. 0

(7)N-エチルグリシン 3. 0

(8)精製水 残余

[0247] (製法)

(8)精製水に(1)及び(2)を室温にて溶解し水相とした。(6)エタノールに他の成分を溶解し、先の水相に混合可溶化した。次いで(7)N-エチルグリシンを添加した。その後濾過、充填し化粧水を得た。

[0248] 製剤例31 化粧水

成分	配合量(質量%)
(アルコール相)	
(1)エタノール	10. 0
(2)オレイルアルコール	0. 1
(3)POE(20)ソルビタンモノラウリン酸エステル	0. 5
(4)POE(15)ラウリルエーテル	0. 5
(5)防腐剤	適量
(6)香料	適量
(水相)	
(7)1, 3-ブチレングリコール	6. 0
(8)N-フェニルグリシン	3. 0
(9)グリセリン	4. 0
(10)イオン交換水	残余

[0249] (製法)

水相、アルコール相をそれぞれ調製後、混合した。

[0250] 製剤例32 化粧水

成分	配合量(質量%)
(アルコール相)	
(1)エタノール	10. 0
(2)オレイルアルコール	0. 1
(3)POE(20)ソルビタンモノラウリン酸エステル	0. 5

(4) POE(15)ラウリルエーテル	0. 5
(5) 防腐剤	適量
(6) 香料	適量
(水相)	
(7) 1, 3-ブチレングリコール	6. 0
(8) ヒダントイン酸	1. 0
(9) グリセリン	4. 0
(10) イオン交換水	残余

[0251] (製法)

水相、アルコール相をそれぞれ調製後、混合した。

[0252] 製剤例33 化粧水

成分	配合量(質量%)
(アルコール相)	
(1) エタノール	10. 0
(2) オレイルアルコール	0. 1
(3) POE(20)ソルビタンモノラウリン酸エステル	0. 5
(4) POE(15)ラウリルエーテル	0. 5
(5) 防腐剤	適量
(6) 香料	適量
(水相)	
(7) 1, 3-ブチレングリコール	6. 0
(8) グリシルサルコシン	5. 0
(9) グリセリン	4. 0
(10) イオン交換水	残余

[0253] (製法)

水相、アルコール相をそれぞれ調製後、混合した。

[0254] 製剤例34 化粧水

成分	配合量(質量%)
----	----------

(アルコール相)

(1)エタノール	10. 0
(2)オレイルアルコール	0. 1
(3)POE(20)ソルビタンモノラウリン酸エステル	0. 5
(4)POE(15)ラウリルエーテル	0. 5
(5)防腐剤	適量
(6)香料	適量

(水相)

(7)1, 3-ブチレングリコール	6. 0
(8)N-ニコチノイルグリシン	0. 01
(9)N-フェニルグリシン	0. 01
(9)グリセリン	4. 0
(10)イオン交換水	残余

[0255] (製法)

水相、アルコール相をそれぞれ調製後、混合した。

[0256] 製剤例35 化粧水

成分	配合量(質量%)
(アルコール相)	
(1)エタノール	10. 0
(2)オレイルアルコール	0. 1
(3)POE(20)ソルビタンモノラウリン酸エステル	0. 5
(4)POE(15)ラウリルエーテル	0. 5
(5)防腐剤	適量
(6)香料	適量
(水相)	
(7)1, 3-ブチレングリコール	6. 0
(8)N-エチルグリシン	20. 0
(9)グリセリン	4. 0

(10)イオン交換水 残余

[0257] (製法)

水相、アルコール相をそれぞれ調製後、混合した。

[0258] 製剤例36 化粧水

成分	配合量(質量%)
(1)1, 3-ブチレングリコール	6. 0
(2)グリセリン	4. 0
(3)オレイルアルコール	0. 1
(4)POE(20)ソルビタンモノラウリン酸エステル	0. 5
(5)POE(15)ラウリルアルコールエステル	0. 5
(6)エタノール	10. 0
(7)ヒダントイン酸	1. 0
(8)N-エチルグリシン	1. 0
(9)N-(2-ヒドロキシエチル)エチレンジアミン三酢酸	0. 2
(10)精製水	残余

[0259] (製法)

(10)精製水に(1)及び(2)を室温にて溶解し水相とした。(6)エタノールに他の成分を溶解し、先の水相に混合可溶化した。次いで(7)ヒダントイン酸及び(8)N-エチルグリシンを添加した。その後濾過、充填し化粧水を得た。

[0260] 製剤例37 クリーム

成分	配合量(質量%)
(1)ステアリルアルコール	6. 0
(2)ステアリン酸	2. 0
(3)水添ラノリン	4. 0
(4)スクワラン	9. 0
(5)オクチルドデカノール	10. 0
(6)1, 3-ブチレングリコール	6. 0
(7)PEG1500	4. 0

(8) POE(25)セチルアルコールエステル	3. 0
(9) モノステアリン酸グリセリン	2. 0
(10) N-エチルグリシン	0. 2
(11) トコフェロール	0. 1
(12) 精製水	残余

[0261] (製法)

(12) 精製水に(6)、(7)を加え70°Cに加熱調整した。(1)～(5)を加熱溶解後、(8)～(9)、(11)を加え70°Cに調整した。ここに(10)を添加した。これを先の水相に加えて、ホモミキサーにて乳化粒子を均一にし、脱気・濾過・冷却してグリームを得た。

[0262] 製剤例38 クリーム

成分	配合量(質量%)
(1) ステアリルアルコール	6. 0
(2) ステアリン酸	2. 0
(3) 水添ラノリン	4. 0
(4) スクワラン	9. 0
(5) オクチルドデカノール	10. 0
(6) 1, 3-ブチレングリコール	6. 0
(7) PEG1500	4. 0
(8) POE(25)セチルアルコールエステル	3. 0
(9) モノステアリン酸グリセリン	2. 0
(10) グリシルグリシンエチルエステル塩酸塩	10. 0
(11) トコフェロール	0. 1
(12) 精製水	残余

[0263] (製法)

(12) 精製水に(6)、(7)を加え70°Cに加熱調整した。(1)～(5)を加熱溶解後、(8)～(9)、(11)を加え70°Cに調整した。ここに(10)を添加した。これを先の水相に加えて、ホモミキサーにて乳化粒子を均一にし、脱気・濾過・冷却してグリームを得た。

[0264] 製剤例39 クリーム

成分	配合量(質量%)
(1)ステアリン酸	5. 0
(2)ステアリルアルコール	4. 0
(3)イソプロピルミリステート	18. 0
(4)グリセリンモノステアリン酸エステル	3. 0
(5)プロピレングリコール	10. 0
(6)ヒダントイン酸	3. 0
(7)水酸化カリウム	0. 2
(8)亜硫酸水素ナトリウム	0. 01
(9)防腐剤	適量
(10)香料	適量
(11)イオン交換水	残余

[0265] (製法)

イオン交換水にプロピレングリコール、ヒダントイン酸及び水酸化カリウムを加えて溶解し、加熱して70℃に保った(水相)。他の成分を混合し、加熱融解して70℃に保つた(油相)。水相に油相を徐々に加えて予備乳化し、ホモミキサーで均一に乳化後、よくかきまぜながら30℃まで冷却した。

[0266] 製剤例40 クリーム

成分	配合量(質量%)
ステアリン酸	6. 0
ソルビタンモノステアリン酸エステル	2. 0
POE(20)ソルビタンモノステアリン酸エステル	1. 5
プロピレングリコール	10. 0
グリセリントリオクタノエート	10. 0
スクワレン	5. 0
グリシルサルコシンエチルエステル塩酸塩	0. 001
亜硫酸水素ナトリウム	0. 01
エチルパラベン	0. 3

香料	適量
イオン交換水	残余

[0267] (製法)

イオン交換水にプロピレングリコールを加えて溶解し、加熱して70℃に保った(水相)。他の成分を混合し、加熱融解して70℃に保った(油相)。水相に油相を徐々に加え、予備乳化を行い、ホモミキサーで均一に乳化した後、よくかきまぜながら30℃まで冷却した。

[0268] 製剤例41 美容液

成分	配合量(質量%)
(A相)	
(1)エチルアルコール(95%)	10. 0
(2)POE(20)オクチルドデカノール	1. 0
(3)パントテニルエチルエーテル	0. 1
(4)ASDA・4Na	1. 5
(5)メチルパラベン	0. 15
(6)エタノール	10. 0
(B相)	
(7)水酸化カリウム	0. 1
(C相)	
(8)グリセリン	5. 0
(9)ジプロピレングリコール	10. 0
(10)N-エチルグリシン	1. 0
(11)カルボキシビニルポリマー	0. 2
(12)精製水	残余

[0269] (製法)

A相、C相をそれぞれ均一に溶解し、C相にA相を加えて可溶化した。次いでB相を加えて混合した。

[0270] 製剤例42 美容液

成分	配合量(質量%)
(A相)	
95%エタノール	10. 0
POE(20)オクチルドデカノール	1. 0
メチルパラベン	0. 15
パントニルエチルエーテル	0. 1
(B相)	
水酸化カリウム	0. 1
(C相)	
グリセリン	5. 0
ジプロピレングリコール	10. 0
亜硫酸水素ナトリウム	0. 03
カルボキシビニルポリマー	0. 2
ヒダントイン酸	2. 0
イオン交換水	残余

[0271] (製法)

A相、C相をそれぞれ均一に溶解し、C相にA相を加えて可溶化した。次いでB相を加えて混合した。

[0272] 製剤例43 美容液

成分	配合量(質量%)
(A相)	
95%エタノール	10. 0
POE(20)オクチルドデカノール	1. 0
メチルパラベン	0. 15
パントニルエチルエーテル	0. 1
(B相)	
水酸化カリウム	0. 1
(C相)	

グリセリン	5. 0
ジプロピレングリコール	10. 0
亜硫酸水素ナトリウム	0. 03
カルボキシビニルポリマー	0. 2
N-フェニルグリシン	3. 0
1-アミノシクロヘキサンカルボン酸	2. 0
イオン交換水	残余

[0273] (製法)

A相、C相をそれぞれ均一に溶解し、C相にA相を加えて可溶化した。次いでB相を加えて混合した。

[0274] 製剤例44 乳液

成分	配合量(質量%)
(1)ステアリン酸	2. 5
(2)セチルアルコール	1. 5
(3)ワセリン	5. 0
(4)流動パラフィン	10. 0
(5)POE(10)モノオレイン酸エステル	2. 0
(6)PEG1500	3. 0
(7)トリエタノールアミン	1. 0
(8)ヒダントイン酸	1. 0
(9)亜硫酸水素ナトリウム	0. 01
(10)エチルパラベン	0. 3
(11)カルボキシビニルポリマー	0. 05
(12)香料	適量
(13)イオン交換水	残余

[0275] (製法)

少量のイオン交換水にカルボキシビニルポリマーを溶解した(A相)。イオン交換水の残部にPEG1500、ヒダントイン酸及びトリエタノールアミンを加え、加熱溶解して7

0°Cに保った(水相)。他の成分を混合し、加熱融解して70°Cに保った(油相)。水相に油相を加えて予備乳化を行い、A相を加えてホモミキサーで均一に乳化した後、よくかきませながら30°Cまで冷却した。

[0276] 製剤例45 乳液

成分	配合量(質量%)
(1)ステアリン酸	2. 5
(2)セチルアルコール	1. 5
(3)ワセリン	5. 0
(4)流動パラフィン	10. 0
(5)POE(10)モノオレイン酸エステル	2. 0
(6)PEG1500	3. 0
(7)トリエタノールアミン	1. 0
(8)N-エチルグリシン	0. 5
(9)亜硫酸水素ナトリウム	0. 01
(10)エチルパラベン	0. 3
(11)カルボキシビニルポリマー	0. 05
(12)香料	適量
(13)イオン交換水	残余

[0277] (製法)

少量のイオン交換水にカルボキシビニルポリマーを溶解した(A相)。イオン交換水の残部にPEG1500、N-エチルグリシン及びトリエタノールアミンを加え、加熱溶解して70°Cに保った(水相)。他の成分を混合し、加熱融解して70°Cに保った(油相)。水相に油相を加えて予備乳化を行い、A相を加えてホモミキサーで均一に乳化した後、よくかきませながら30°Cまで冷却した。

[0278] 製剤例46 ジェル

成分	配合量(質量%)
(1)95%エタノール	10. 0
(2)ジプロピレングリコール	15. 0

(3)POE(15)オレイルアルコールエール	2. 0
(4)N-エチルグリシン	0. 5
(5)亜硫酸水素ナトリウム	0. 03
(6)ヒダントイン酸	0. 5
(7)カルボキシビニルポリマー(「カーボポール941」)	1. 0
(8)苛性カリ	0. 15
(9)L-アルギニン	0. 1
(10)香料	適量
(11)防腐剤	適量
(12)精製水	残余

[0279] (製法)

(12)精製水に(4)及び(7)を均一に溶解した(水相)。一方、(1)に(2)、(3)、及び(5)、(6)、(10)、(11)を溶解し、これを水相に添加した。次いで(8)、(9)で中和させ増粘して、ゼリーを得た。

[0280] 製剤例47 ジェル

成分	配合量(質量%)
(1)95%エタノール	10. 0
(2)ジプロピレングリコール	15. 0
(3)POE(50)オレイルエーテル	2. 0
(4)カルボキシビニルポリマー	1. 0
(5)水酸化ナトリウム	0. 15
(6)N-フェニルグリシン	1. 0
(7)グリシルサルコシン	1. 0
(8)メチルパラベン	0. 2
(9)香料	適量
(10)イオン交換水	残余

[0281] (製法)

イオン交換水にカルボキシビニルポリマーを均一に溶解した(A相)。95%エタノー

ルにN-フェニルグリシン、グリシルセラルコシン及びPOE(50)オレイルエーテルを溶解し、A相に添加した。水酸化ナトリウム以外の成分を添加後、水酸化ナトリウムを添加して中和増粘させた。

[0282] 製剤例48 パック

成分	配合量(質量%)
(A相)	
ジプロピレングリコール	5. 0
POE(60)硬化ヒマシ油	5. 0
(B相)	
オリーブ油	5. 0
酢酸トコフェロール	0. 2
エチルパラベン	0. 2
香料	0. 2
(C相)	
N-エチルグリシン	1. 0
亜硫酸水素ナトリウム	0. 03
ポリビニルアルコール (ケン化度90、重合度2000)	13. 0
エタノール	7. 0
イオン交換水	残余

[0283] (製法)

A相、B相、C相をそれぞれ均一に溶解し、A相にB相を加えて可溶化した。次いでこれをC相に加えて混合した。

[0284] 製剤例49 ピールオフ型パック

成分	配合量(質量%)
(アルコール相)	
95%エタノール	10. 0
POE(15)オレイルアルコールエーテル	2. 0

防腐剤	適量
香料	適量
(水相)	
ヒダントイン酸	0. 5
グルタチオン	3. 0
アルブチン	3. 0
ポリビニルアルコール	12. 0
PEG1500	1. 0
イオン交換水	残余

[0285] (製法)

80°Cにて水相を調製し、50°Cに冷却した。次いで、室温で調製したアルコール相を添加後均一に混合し、放冷した。

[0286] 製剤例50 ピールオフ型パック

成分	配合量(質量%)
(アルコール相)	
95%エタノール	10. 0
POE(15)オレイルアルコールエーテル	2. 0
防腐剤	適量
香料	適量
(水相)	
1-アミノシクロヘキサンカルボン酸	1. 0
ポリビニルアルコール	12. 0
PEG1500	1. 0
イオン交換水	残余

[0287] (製法)

80°Cにて水相を調製し、50°Cに冷却した。次いで、室温で調製したアルコール相を添加後均一に混合し、放冷した。

[0288] 製剤例51 粉末入りパック

成分	配合量(質量%)
(アルコール相)	
95%エタノール	2. 0
防腐剤	適量
香料	適量
色剤	適量
(水相)	
N-エチルグリシン	1. 0
プロピレングリコール	7. 0
亜鉛華	25. 0
カオリン	20. 0
イオン交換水	残余

[0289] (製法)

室温にて水相を均一に調製した。次いで、室温にて調製したアルコール相を添加し均一に混合した。

[0290] 製剤例52 粉末入りパック

成分	配合量(質量%)
(アルコール相)	
95%エタノール	2. 0
防腐剤	適量
香料	適量
色剤	適量
(水相)	
ヒダントイン酸	0. 2
プロピレングリコール	7. 0
亜鉛華	25. 0
カオリン	20. 0
イオン交換水	残余

[0291] (製法)

室温にて水相を均一に調製した。次いで、室温にて調製したアルコール相を添加し均一に混合した。

[0292] 製剤例53 固形パウダーファンデーション

成分	配合量(質量%)
(1)タルク	15. 0
(2)セリサイト	10. 0
(3)球状ナイロン粉末	10. 0
(4)多孔性無水ケイ酸粉末	15. 0
(5)窒化ホウ素	5. 0
(6)二酸化チタン	5. 0
(7)酸化鉄	3. 0
(8)ステアリン酸亜鉛	5. 0
(9)N-エチルグリシン	1. 0
(10)流動パラフィン	残余
(11)トリイソオクタン酸グリセリン	15. 0
(12)セスキオレイン酸ソルビタン	1. 5
(13)防腐剤	適量
(14)香料	適量

[0293] (製法)

(1)～(8)の各成分を混合粉碎したところへ、(9)～(14)の各成分を混合したもの を加えて攪拌混合し、容器に成型して固形ファンデーションを得た。

[0294] 製剤例54 固形パウダーファンデーション

成分	配合量(質量%)
(1)タルク	15. 0
(2)セリサイト	10. 0
(3)球状ナイロン粉末	10. 0
(4)多孔性無水ケイ酸粉末	15. 0

(5) 窒化ホウ素	5. 0
(6) 二酸化チタン	5. 0
(7) 酸化鉄	3. 0
(8) ステアリン酸亜鉛	5. 0
(9) ヒダントイン酸	1. 0
(10) 流動パラフィン	残余
(11) トライソオクタン酸グリセリン	15. 0
(12) セスキオレイン酸ソルビタン	1. 5
(13) 防腐剤	適量
(14) 香料	適量

[0295] (製法)

(1)～(8)の各成分を混合粉碎したところへ、(9)～(14)の各成分を混合したもの
を加えて攪拌混合し、容器に成型して固形ファンデーションを得た。

[0296] 製剤例55 固形パウダーファンデーション

成分	配合量(質量%)
(1) タルク	15. 0
(2) セリサイト	10. 0
(3) 球状ナイロン粉末	10. 0
(4) 多孔性無水ケイ酸粉末	15. 0
(5) 窒化ホウ素	5. 0
(6) 二酸化チタン	5. 0
(7) 酸化鉄	3. 0
(8) ステアリン酸亜鉛	5. 0
(9) N-フェニルグリシン	1. 0
(10) N-ニコチノイルグリシン	1. 0
(11) 流動パラフィン	残余
(12) トライソオクタン酸グリセリン	15. 0
(13) セスキオレイン酸ソルビタン	1. 5

(14)防腐剤 適量

(15)香料 適量

[0297] (製法)

(1)～(8)の各成分を混合粉碎したところへ、(9)～(15)の各成分を混合したもの
を加えて攪拌混合し、容器に成型して固形ファンデーションを得た。

[0298] 製剤例56 油中水型乳化ファンデーション

成分	配合量(質量%)
(1)球状ナイロン	10.0
(2)多孔性無水ケイ酸粉末	8.0
(3)雲母チタン	2.0
(4)シリコーン処理セリサイト	2.0
(5)シリコーン処理マイカ	12.0
(6)シリコーン処理二酸化チタン	5.0
(7)シリコーン処理酸化鉄	2.0
(8)イオン交換水	残余
(9)N-エチルグリシン	2.0
(10)デカメチルシクロヘキサンシロキサン	18.0
(11)ジメチルポリシロキサン	5.0
(12)スクワラン	1.0
(13)POE変性ジメチルポリシロキサン	2.0
(14)防腐剤	適量
(15)香料	適量

[0299] (製法)

(9)～(15)の各成分を均一に混合溶解したのに、混合粉碎した(1)～(7)を加え
て分散させた。この分散液に、(8)を加えて乳化し、容器に充填して油中水型乳化フ
アンデーションを得た。

[0300] 製剤例57 油中水型乳化ファンデーション

成分	配合量(質量%)
----	----------

(1) 球状ナイロン	10. 0
(2) 多孔性無水ケイ酸粉末	8. 0
(3) 雲母チタン	2. 0
(4) シリコーン処理セリサイト	2. 0
(5) シリコーン処理マイカ	12. 0
(6) シリコーン処理二酸化チタン	5. 0
(7) シリコーン処理酸化鉄	2. 0
(8) イオン交換水	残余
(9) ヒダントイン酸	2. 0
(10) デカメチルシクロヘキサン	18. 0
(11) ジメチルポリシロキサン	5. 0
(12) スクワラン	1. 0
(13) POE変性ジメチルポリシロキサン	2. 0
(14) 防腐剤	適量
(15) 香料	適量

[0301] (製法)

(9)～(15)の各成分を均一に混合溶解した後に、混合粉碎した(1)～(7)を加えて分散させた。この分散液に、(8)を加えて乳化し、容器に充填して油中水型乳化ファンデーションを得た。

[0302] 製剤例58 油中水型乳化ファンデーション

成分	配合量(質量%)
(1) 球状ナイロン	10. 0
(2) 多孔性無水ケイ酸粉末	8. 0
(3) 雲母チタン	2. 0
(4) シリコーン処理セリサイト	2. 0
(5) シリコーン処理マイカ	12. 0
(6) シリコーン処理二酸化チタン	5. 0
(7) シリコーン処理酸化鉄	2. 0

(8)イオン交換水	残余
(9)1-アミノシクロヘキサンカルボン酸	3. 0
(10)デカメチルシクロペントンシロキサン	18. 0
(11)ジメチルポリシロキサン	5. 0
(12)スクワラン	1. 0
(13)POE変性ジメチルポリシロキサン	2. 0
(14)防腐剤	適量
(15)香料	適量

[0303] (製法)

(9)～(15)の各成分を均一に混合溶解したのに、混合粉碎した(1)～(7)を加えて分散させた。この分散液に、(8)を加えて乳化し、容器に充填して油中水型乳化ファンデーションを得た。

[0304] 製剤例59 化粧水

成分	配合量(質量%)
(1)1, 3-ブチレングリコール	6. 0
(2)グリセリン	4. 0
(3)オレイルアルコール	0. 1
(4)POE(20)ソルビタンモノラウリン酸エステル	0. 5
(5)POE(15)ラウリルアルコールエステル	0. 5
(6)エタノール	10. 0
(7)CAPS	3. 0
(8)精製水	残余

[0305] (製法)

(8)精製水に(1)及び(2)を室温にて溶解し水相とした。(6)エタノールに他の成分を溶解し、先の水相に混合可溶化した。次いで(7)CAPSを添加した。その後濾過、充填し化粧水を得た。

[0306] 製剤例60 化粧水

成分	配合量(質量%)
----	----------

(1) 1, 3-ブチレングリコール	6. 0
(2) グリセリン	4. 0
(3) オレイルアルコール	0. 1
(4) POE(20)ソルビタンモノラウリン酸エステル	0. 5
(5) POE(15)ラウリルアルコールエステル	0. 5
(6) エタノール	10. 0
(7) CAPSO	3. 0
(8) 精製水	残余

[0307] (製法)

(8) 精製水に(1)及び(2)を室温にて溶解し水相とした。(6) エタノールに他の成分を溶解し、先の水相に混合可溶化した。次いで(7) CAPSOを添加した。その後濾過、充填し化粧水を得た。

[0308] 製剤例61 化粧水

成分	配合量(質量%)
(1) 1, 3-ブチレングリコール	6. 0
(2) グリセリン	4. 0
(3) オレイルアルコール	0. 1
(4) POE(20)ソルビタンモノラウリン酸エステル	0. 5
(5) POE(15)ラウリルアルコールエステル	0. 5
(6) エタノール	3. 0
(7) ACES	2. 0
(8) 精製水	残余

[0309] (製法)

(8) 精製水に(1)及び(2)を室温にて溶解し水相とした。(6) エタノールに他の成分を溶解し、先の水相に混合可溶化した。次いで(7) ACESを添加した。その後濾過、充填し化粧水を得た。

[0310] 製剤例62 化粧水

成分	配合量(質量%)
----	----------

(アルコール相)

(1) エタノール	10. 0
(2) オレイルアルコール	0. 1
(3) POE(20)ソルビタンモノラウリン酸エステル	0. 5
(4) POE(15)ラウリルエーテル	0. 5
(5) 防腐剤	適量
(6) 香料	適量

(水相)

(7) 1, 3-ブチレングリコール	6. 0
(8) ACES	1. 0
(9) グリセリン	4. 0
(10) イオン交換水	残余

[0311] (製法)

水相、アルコール相をそれぞれ調製後、混合した。

[0312] 製剤例63 化粧水

成分	配合量(質量%)
(アルコール相)	
(1) エタノール	10. 0
(2) オレイルアルコール	0. 1
(3) POE(20)ソルビタンモノラウリン酸エステル	0. 5
(4) POE(15)ラウリルエーテル	0. 5
(5) 防腐剤	適量
(6) 香料	適量
(水相)	
(7) 1, 3-ブチレングリコール	6. 0
(8) CAPS	3. 0
(9) グリセリン	4. 0
(10) イオン交換水	残余

[0313] (製法)

水相、アルコール相をそれぞれ調製後、混合した。

[0314] 製剤例64 化粧水

成分	配合量(質量%)
(アルコール相)	
(1) エタノール	10. 0
(2) オレイルアルコール	0. 1
(3) POE(20)ソルビタンモノラウリン酸エステル	0. 5
(4) POE(15)ラウリルエーテル	0. 5
(5) 防腐剤	適量
(6) 香料	適量
(水相)	
(7) 1, 3-ブチレングリコール	6. 0
(8) CAPSO	3. 0
(9) グリセリン	4. 0
(10) イオン交換水	残余

[0315] (製法)

水相、アルコール相をそれぞれ調製後、混合した。

[0316] 製剤例65 化粧水

成分	配合量(質量%)
(アルコール相)	
(1) エタノール	10. 0
(2) オレイルアルコール	0. 1
(3) POE(20)ソルビタンモノラウリン酸エステル	0. 5
(4) POE(15)ラウリルエーテル	0. 5
(5) 防腐剤	適量
(6) 香料	適量
(水相)	

(7) 1, 3-ブチレングリコール	6. 0
(8) ACES	3. 0
(9) CAPS	3. 0
(10) CAPSO	3. 0
(11) グリセリン	4. 0
(12) イオン交換水	残余

[0317] (製法)

水相、アルコール相をそれぞれ調製後、混合した。

[0318] 製剤例66 クリーム

成分	配合量(質量%)
(1)ステアリルアルコール	6. 0
(2)ステアリン酸	2. 0
(3)水添ラノリン	4. 0
(4)スクワラン	9. 0
(5)オクチルドデカノール	10. 0
(6)1, 3-ブチレングリコール	6. 0
(7)ポリエチレングリコール1500	4. 0
(8)POE(25)セチルアルコールエステル	3. 0
(9)モノステアリン酸グリセリン	2. 0
(10)ACES	0. 2
(11)トコフェロール	0. 1
(12)精製水	残余

[0319] (製法)

(12)精製水に(6)、(7)を加え70℃に加熱調整した。(1)～(5)を加熱溶解後、(8)～(9)、(11)を加え70℃に調整した。ここに(10)を添加した。これを先の水相に加えて、ホモミキサーにて乳化粒子を均一にし、脱気・濾過・冷却してグリームを得た。

[0320] 製剤例67 クリーム

成分	配合量(質量%)
----	----------

(1)ステアリルアルコール	6. 0
(2)ステアリン酸	2. 0
(3)水添ラノリン	4. 0
(4)スクワラン	9. 0
(5)オクチルドデカノール	10. 0
(6)1, 3-ブチレングリコール	6. 0
(7)ポリエチレングリコール1500	4. 0
(8)POE(25)セチルアルコールエステル	3. 0
(9)モノステアリン酸グリセリン	2. 0
(10)CAPS	0. 2
(11)トコフェロール	0. 1
(12)精製水	残余

[0321] (製法)

(12)精製水に(6)、(7)を加え70°Cに加熱調整した。(1)～(5)を加熱溶解後、(8)～(9)、(11)を加え70°Cに調整した。ここに(10)を添加した。これを先の水相に加えて、ホモミキサーにて乳化粒子を均一にし、脱気・濾過・冷却してグリームを得た。

[0322] 製剤例68 クリーム

成分	配合量(質量%)
(1)ステアリルアルコール	6. 0
(2)ステアリン酸	2. 0
(3)水添ラノリン	4. 0
(4)スクワラン	9. 0
(5)オクチルドデカノール	10. 0
(6)1, 3-ブチレングリコール	6. 0
(7)ポリエチレングリコール1500	4. 0
(8)POE(25)セチルアルコールエステル	3. 0
(9)モノステアリン酸グリセリン	2. 0
(10)CAPSO	0. 2

(11)トコフェロール 0. 1

(12)精製水 残余

[0323] (製法)

(12)精製水に(6)、(7)を加え70°Cに加熱調整した。(1)～(5)を加熱溶解後、(8)～(9)、(11)を加え70°Cに調整した。ここに(10)を添加した。これを先の水相に加えて、ホモミキサーにて乳化粒子を均一にし、脱気・濾過・冷却してグリームを得た。

[0324] 製剤例69 クリーム

成分	配合量(質量%)
(1)ステアリン酸	5. 0
(2)ステアリルアルコール	4. 0
(3)イソプロピルミリステート	18. 0
(4)グリセリンモノステアリン酸エステル	3. 0
(5)プロピレングリコール	10. 0
(6)ACES	0. 3
(7)水酸化カリウム	0. 2
(8)亜硫酸水素ナトリウム	0. 01
(9)防腐剤	適量
(10)香料	適量
(11)イオン交換水	残余

[0325] (製法)

イオン交換水にプロピレングリコール、ACES及び水酸化カリウムを加えて溶解し、加熱して70°Cに保った(水相)。他の成分を混合し、加熱融解して70°Cに保った(油相)。水相に油相を徐々に加えて予備乳化し、ホモミキサーで均一に乳化後、よくかきませながら30°Cまで冷却した。

[0326] 製剤例70 クリーム

成分	配合量(質量%)
(1)ステアリン酸	5. 0
(2)ステアリルアルコール	4. 0

(3)イソプロピルミリステート	18. 0
(4)グリセリンモノステアリン酸エステル	3. 0
(5)プロピレングリコール	10. 0
(6)CAPS	1. 0
(7)水酸化カリウム	0. 2
(8)亜硫酸水素ナトリウム	0. 01
(9)防腐剤	適量
(10)香料	適量
(11)イオン交換水	残余

[0327] (製法)

イオン交換水にプロピレングリコール、CAPS及び水酸化カリウムを加えて溶解し、加熱して70℃に保った(水相)。他の成分を混合し、加熱融解して70℃に保った(油相)。水相に油相を徐々に加えて予備乳化し、ホモミキサーで均一に乳化後、よくかきませながら30℃まで冷却した。

[0328] 製剤例71 クリーム

成分	配合量(質量%)
(1)ステアリン酸	5. 0
(2)ステアリルアルコール	4. 0
(3)イソプロピルミリステート	18. 0
(4)グリセリンモノステアリン酸エステル	3. 0
(5)プロピレングリコール	10. 0
(6)CAPSO	1. 0
(7)水酸化カリウム	0. 2
(8)亜硫酸水素ナトリウム	0. 01
(9)防腐剤	適量
(10)香料	適量
(11)イオン交換水	残余

[0329] (製法)

イオン交換水にプロピレングリコール、CAPSO及び水酸化カリウムを加えて溶解し、加熱して70°Cに保った(水相)。他の成分を混合し、加熱融解して70°Cに保った(油相)。水相に油相を徐々に加えて予備乳化し、ホモミキサーで均一に乳化後、よくかきませながら30°Cまで冷却した。

[0330] 製剤例72 美容液

成分	配合量(質量%)
(A相)	
(1)エチルアルコール(95%)	10. 0
(2)POE(20)オクチルドデカノール	1. 0
(3)パントニルエチルエーテル	0. 1
(4)ASDA・4Na	1. 5
(5)メチルパラベン	0. 15
(6)エタノール	10. 0
(B相)	
(7)水酸化カリウム	0. 1
(C相)	
(8)グリセリン	5. 0
(9)ジプロピレングリコール	10. 0
(10)ACES	1. 0
(11)カルボキシビニルポリマー	0. 2
(12)精製水	残余

[0331] (製法)

A相、C相をそれぞれ均一に溶解し、C相にA相を加えて可溶化した。次いでB相を加えて混合した。

[0332] 製剤例73 美容液

成分	配合量(質量%)
(A相)	
(1)エチルアルコール(95%)	10. 0

(2) POE(20)オクチルドデカノール	1. 0
(3) パントテニルエチルエーテル	0. 1
(4) ASDA・4Na	1. 5
(5) メチルパラベン	0. 15
(6) エタノール	10. 0
(B相)	
(7) 水酸化カリウム	0. 1
(C相)	
(8) グリセリン	5. 0
(9) ジプロピレングリコール	10. 0
(10) CAPS	3. 0
(11) カルボキシビニルポリマー	0. 2
(12) 精製水	残余

[0333] (製法)

A相、C相をそれぞれ均一に溶解し、C相にA相を加えて可溶化した。次いでB相を加えて混合した。

[0334] 製剤例74 美容液

成分	配合量(質量%)
(A相)	
(1) エチルアルコール(95%)	10. 0
(2) POE(20)オクチルドデカノール	1. 0
(3) パントテニルエチルエーテル	0. 1
(4) ASDA・4Na	1. 5
(5) メチルパラベン	0. 15
(6) エタノール	10. 0
(B相)	
(7) 水酸化カリウム	0. 1
(C相)	

(8)グリセリン	5. 0
(9)ジプロピレングリコール	10. 0
(10)CAPSO	3. 0
(11)カルボキシビニルポリマー	0. 2
(12)精製水	残余

[0335] (製法)

A相、C相をそれぞれ均一に溶解し、C相にA相を加えて可溶化した。次いでB相を加えて混合した。

[0336] 製剤例75 美容液

成分	配合量(質量%)
(A相)	
(1)エチルアルコール(95%)	10. 0
(2)POE(20)オクチルドデカノール	1. 0
(3)パントニルエチルエーテル	0. 1
(4)ASDA・4Na	1. 5
(5)メチルパラベン	0. 15
(6)エタノール	10. 0
(B相)	
(7)水酸化カリウム	0. 1
(C相)	
(8)グリセリン	5. 0
(9)ジプロピレングリコール	10. 0
(10)ACES	1. 0
(11)CAPS	1. 0
(12)CAPSO	1. 0
(13)カルボキシビニルポリマー	0. 2
(14)精製水	残余

[0337] (製法)

A相、C相をそれぞれ均一に溶解し、C相にA相を加えて可溶化した。次いでB相を加えて混合した。

[0338] 製剤例76 乳液

成分	配合量(質量%)
(1)ステアリン酸	2. 5
(2)セチルアルコール	1. 5
(3)ワセリン	5. 0
(4)流動パラフィン	10. 0
(5)POE(10)モノオレイン酸エステル	2. 0
(6)PEG1500	3. 0
(7)トリエタノールアミン	1. 0
(8)ACES	1. 0
(9)亜硫酸水素ナトリウム	0. 01
(10)エチルパラベン	0. 3
(11)カルボキシビニルポリマー	0. 05
(12)香料	適量
(13)イオン交換水	残余

[0339] (製法)

少量のイオン交換水にカルボキシビニルポリマーを溶解した(A相)。イオン交換水の残部にPEG1500、ACES及びトリエタノールアミンを加え、加熱溶解して70°Cに保った(水相)。他の成分を混合し、加熱融解して70°Cに保った(油相)。水相に油相を加えて予備乳化を行い、A相を加えてホモミキサーで均一に乳化した後、よくかきまぜながら30°Cまで冷却した。

[0340] 製剤例77 乳液

成分	配合量(質量%)
(1)ステアリン酸	2. 5
(2)セチルアルコール	1. 5
(3)ワセリン	5. 0

(4) 流動パラフィン	10. 0
(5) POE(10)モノオレイン酸エステル	2. 0
(6) PEG1500	3. 0
(7) トリエタノールアミン	1. 0
(8) CAPS	1. 0
(9) 亜硫酸水素ナトリウム	0. 01
(10) エチルパラベン	0. 3
(11) カルボキシビニルポリマー	0. 05
(12) 香料	適量
(13) イオン交換水	残余

[0341] (製法)

少量のイオン交換水にカルボキシビニルポリマーを溶解した(A相)。イオン交換水の残部にPEG1500、CAPS及びトリエタノールアミンを加え、加熱溶解して70°Cに保った(水相)。他の成分を混合し、加熱融解して70°Cに保った(油相)。水相に油相を加えて予備乳化を行い、A相を加えてホモミキサーで均一に乳化した後、よくかきませながら30°Cまで冷却した。

[0342] 製剤例78 乳液

成分	配合量(質量%)
(1) ステアリン酸	2. 5
(2) セチルアルコール	1. 5
(3) ワセリン	5. 0
(4) 流動パラフィン	10. 0
(5) POE(10)モノオレイン酸エステル	2. 0
(6) PEG1500	3. 0
(7) トリエタノールアミン	1. 0
(8) CAPSO	1. 0
(9) 亜硫酸水素ナトリウム	0. 01
(10) エチルパラベン	0. 3

(11)カルボキシビニルポリマー	0. 05
(12)香料	適量
(13)イオン交換水	残余

[0343] (製法)

少量のイオン交換水にカルボキシビニルポリマーを溶解した(A相)。イオン交換水の残部にPEG1500、CAPSO及びトリエタノールアミンを加え、加熱溶解して70℃に保った(水相)。他の成分を混合し、加熱融解して70℃に保った(油相)。水相に油相を加えて予備乳化を行い、A相を加えてホモミキサーで均一に乳化した後、よくかきませながら30℃まで冷却した。

[0344] 製剤例79 ジェル

成分	配合量(質量%)
(1)95%エタノール	10. 0
(2)ジプロピレングリコール	15. 0
(3)POE(15モル)オレイルアルコールエール	2. 0
(4)ACES	0. 5
(5)CAPS	0. 5
(6)CAPSO	0. 5
(7)亜硫酸水素ナトリウム	0. 03
(8)グリシルグリシン	0. 5
(9)サルコシン	0. 5
(10)カルボキシビニルポリマー(「カーボポール 941」)	1. 0
(11)苛性カリ	0. 15
(12)L-アルギニン	0. 1
(13)香料	適量
(14)防腐剤	適量
(15)精製水	残余

[0345] (製法)

(15)精製水に(4)、(5)、(6)、(8)、(9)及び(10)を均一に溶解した(水相)。一

方、(1)に(2)、(3)、(7)、(13)及び(14)を溶解し、これを水相に添加した。次いで(11)、(12)で中和させ増粘して、ジェルを得た。

[0346] 製剤例80 ジェル

成分	配合量(質量%)
(1)95%エタノール	10. 0
(2)ジプロピレングリコール	15. 0
(3)POE(50)オレイルエーテル	2. 0
(4)カルボキシビニルポリマー	1. 0
(5)水酸化ナトリウム	0. 15
(6)ACES	1. 0
(7)メチルパラベン	0. 2
(8)香料	適量
(9)イオン交換水	残余

[0347] (製法)

イオン交換水にカルボキシビニルポリマーを均一に溶解した(A相)。95%エタノールにACES及びPOE(50)オレイルエーテルを溶解し、A相に添加した。水酸化ナトリウム以外の成分を添加後、水酸化ナトリウムを添加して中和増粘させた。

[0348] 製剤例81 ジェル

成分	配合量(質量%)
(1)95%エタノール	10. 0
(2)ジプロピレングリコール	15. 0
(3)POE(50)オレイルエーテル	2. 0
(4)カルボキシビニルポリマー	1. 0
(5)水酸化ナトリウム	0. 15
(6)CAPS	1. 0
(7)メチルパラベン	0. 2
(8)香料	適量
(9)イオン交換水	残余

[0349] (製法)

イオン交換水にカルボキシビニルポリマーを均一に溶解した(A相)。95%エタノールにCAPS及びPOE(50)オレイルエーテルを溶解し、A相に添加した。水酸化ナトリウム以外の成分を添加後、水酸化ナトリウムを添加して中和増粘させた。

[0350] 製剤例82 ジェル

成分	配合量(質量%)
(1)95%エタノール	10.0
(2)ジプロピレングリコール	15.0
(3)POE(50)オレイルエーテル	2.0
(4)カルボキシビニルポリマー	1.0
(5)水酸化ナトリウム	0.15
(6)CAPSO	1.0
(7)メチルパラベン	0.2
(8)香料	適量
(9)イオン交換水	残余

[0351] (製法)

イオン交換水にカルボキシビニルポリマーを均一に溶解した(A相)。95%エタノールにCAPSO及びPOE(50)オレイルエーテルを溶解し、A相に添加した。水酸化ナトリウム以外の成分を添加後、水酸化ナトリウムを添加して中和増粘させた。

[0352] 製剤例83 パック

成分	配合量(質量%)
(A相)	
ジプロピレングリコール	5.0
POE(60)硬化ヒマシ油	5.0
(B相)	
オリーブ油	5.0
酢酸トコフェロール	0.2
エチルパラベン	0.2

香料	0. 2
(C相)	
ACES	1. 0
亜硫酸水素ナトリウム	0. 03
ポリビニルアルコール (ケン化度90, 重合度2000)	13. 0
エタノール	7. 0
イオン交換水	残余

[0353] (製法)

A相、B相、C相をそれぞれ均一に溶解し、A相にB相を加えて可溶化した。次いでこれをC相に加えて混合した。

[0354] 製剤例84 パック

成分	配合量(質量%)
(A相)	
ジプロピレングリコール	5. 0
POE(60)硬化ヒマシ油	5. 0
(B相)	
オリーブ油	5. 0
酢酸トコフェロール	0. 2
エチルパラベン	0. 2
香料	0. 2
(C相)	
CAPS	1. 0
亜硫酸水素ナトリウム	0. 03
ポリビニルアルコール (ケン化度90, 重合度2000)	13. 0
エタノール	7. 0
イオン交換水	残余

[0355] (製法)

A相、B相、C相をそれぞれ均一に溶解し、A相にB相を加えて可溶化した。次いでこれをC相に加えて混合した。

[0356] 製剤例85 パック

成分	配合量(質量%)
(A相)	
ジプロピレングリコール	5. 0
POE(60)硬化ヒマシ油	5. 0
(B相)	
オリーブ油	5. 0
酢酸トコフェロール	0. 2
エチルパラベン	0. 2
香料	0. 2
(C相)	
CAPSO	1. 0
亜硫酸水素ナトリウム	0. 03
ポリビニルアルコール (ケン化度90, 重合度2000)	13. 0
エタノール	7. 0
イオン交換水	残余

[0357] (製法)

A相、B相、C相をそれぞれ均一に溶解し、A相にB相を加えて可溶化した。次いでこれをC相に加えて混合した。

[0358] 製剤例86 ピールオフ型パック

成分	配合量(質量%)
(アルコール相)	
95%エタノール	10. 0
POE(15モル)オレイルアルコールエーテル	2. 0

防腐剤	適量
香料	適量
(水相)	
ACES	0. 5
CAPS	0. 5
CAPSO	0. 5
グルタチオン	3. 0
アルブチン	3. 0
ポリビニルアルコール	12. 0
ポリエチレングリコール1500	1. 0
イオン交換水	残余

[0359] (製法)

80°Cにて水相を調製し、50°Cに冷却した。次いで、室温で調製したアルコール相を添加後均一に混合し、放冷した。

[0360] 製剤例87 粉末入りパック

成分	配合量(質量%)
(アルコール相)	
95%エタノール	2. 0
防腐剤	適量
香料	適量
色剤	適量
(水相)	
ACES	0. 5
CAPS	1. 0
CAPSO	1. 0
プロピレングリコール	7. 0
亜鉛華	25. 0
カオリン	20. 0

イオン交換水	残余
--------	----

[0361] (製法)

室温にて水相を均一に調製した。次いで、室温にて調製したアルコール相を添加し均一に混合した。

[0362] 製剤例88 固形パウダリーファンデーション

成分	配合量(質量%)
(1)タルク	15.0
(2)セリサイト	10.0
(3)球状ナイロン粉末	10.0
(4)多孔性無水ケイ酸粉末	15.0
(5)塗化ホウ素	5.0
(6)二酸化チタン	5.0
(7)酸化鉄	3.0
(8)ステアリン酸亜鉛	5.0
(9)ACES	1.0
(10)CAPS	1.0
(11)CAPSO	1.0
(12)流動パラフィン	残余
(13)トリイソオクタン酸グリセリン	15.0
(14)セスキオレイン酸ソルビタン	1.5
(15)防腐剤	適量
(16)香料	適量

[0363] (製法)

(1)～(8)の各成分を混合粉碎したところへ、(9)～(16)の各成分を混合したもの を加えて攪拌混合し、容器に成型して固形ファンデーションを得た。

[0364] 製剤例89 油中水型乳化ファンデーション

成分	配合量(質量%)
(1)球状ナイロン	10.0

(2)多孔性無水ケイ酸粉末	8. 0
(3)雲母チタン	2. 0
(4)シリコーン処理セリサイト	2. 0
(5)シリコーン処理マイカ	12. 0
(6)シリコーン処理二酸化チタン	5. 0
(7)シリコーン処理酸化鉄	2. 0
(8)イオン交換水	残余
(9)ACES	0. 5
(10)CAPS	2. 0
(11)CAPSO	2. 0
(12)デカメチルシクロヘキサン	18. 0
(13)ジメチルポリシロキサン	5. 0
(14)スクワラン	1. 0
(15)ポリオキシエチレン変性ジメチルポリシロキサン	2. 0
(16)防腐剤	適量
(17)香料	適量

[0365] (製法)

(9)～(17)の各成分を均一に混合溶解した後に、混合粉碎した(1)～(7)を加えて分散させた。この分散液に、(8)を加えて乳化し、容器に充填して油中水型乳化ファンデーションを得た。

図面の簡単な説明

[0366] [図1]グリシルグリシン塗布による頬部毛穴面積への影響を示す図である。

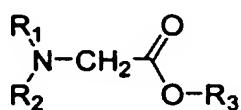
[図2]3質量%N-エチルグリシン溶液及びコントロール(15質量%エタノール溶液)塗布後の有核角層細胞数を示す図である。

[図3]3質量%N-エチルグリシン溶液及びコントロール(15質量%エタノール溶液)塗布前後に採取したレプリカの解析による毛穴面積の変化量(相対値)を示す図である。

請求の範囲

- [1] グリシン誘導体、アミノジカルボン酸誘導体、アシルアミノジカルボン酸誘導体、ピロリジンカルボン酸誘導体、ピペリジンカルボン酸誘導体、ヘキサメチレンイミンカルボン酸誘導体及び β -アラニン誘導体並びに前記各誘導体の塩からなる群から選ばれる化合物の1種又は2種以上からなる不全角化抑制剤、毛穴縮小剤。
- [2] グリシン誘導体が下記一般式(1)で示されるグリシン誘導体である請求項1記載の不全角化抑制剤、毛穴縮小剤。

[化1]

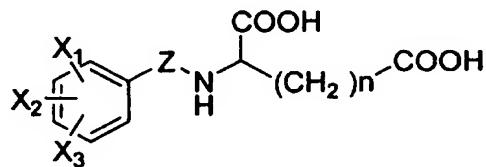


(1)

(一般式(1)中、R₁ 及び R₂ はそれぞれ独立に水素原子、アルキル基、アルケニル基、アリール基、アラルキル基、アミノメチルカルボニル基、アミジノ基、アルキルカルボニル基、アルケニルカルボニル基、アリールカルボニル基又はアラルキルカルボニル基を表し、R₃ は水素原子、アルキル基、アルケニル基、アリール基又はアラルキル基を表す。ただし、R₁、R₂ 及び R₃ は同時に水素原子ではない。)

- [3] アミノジカルボン酸誘導体が下記一般式(2)で示されるベンゾイルアミノジカルボン酸誘導体又はベンゼンスルホニルアミノジカルボン酸誘導体である請求項1記載の不全角化抑制剤、毛穴縮小剤。

[化2]



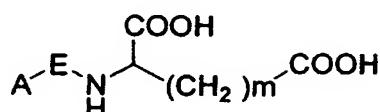
(2)

(一般式(2)中、X₁、X₂ 及び X₃ はそれぞれ独立に水素原子、炭素数1~4のアルキル

基、炭素数1～4のアルコキシル基、水酸基、アミノ基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子又はトリフルオロメチル基を表し、Zはカルボニル基又はスルホニル基を表し、nは1又は2である。)

- [4] アシリアミノジカルボン酸誘導体が下記一般式(3)で示されるアシリアミノジカルボン酸誘導体である請求項1記載の不全角化抑制剤、毛穴縮小剤。

[化3]

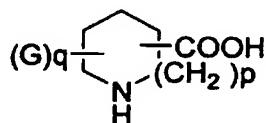


(3)

(一般式(3)中、Aは炭素数1～18のアルキル基又はアルケニル基を表し、Eはカルボニル基又はスルホニル基を表し、mは1又は2である。)

- [5] ピロリジンカルボン酸誘導体、ピペリジンカルボン酸誘導体、ヘキサメチレンイミンカルボン酸誘導体が下記一般式(4)で示されるピロリジンカルボン酸誘導体、ピペリジンカルボン酸誘導体、ヘキサメチレンイミンカルボン酸誘導体である請求項1記載の不全角化抑制剤、毛穴縮小剤。

[化4]

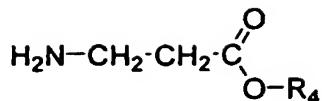


(4)

(一般式(4)中、Gは炭素数1～4のアルキル基、炭素数1～4のアルコキシル基、水酸基、アミノ基、炭素数1～4のアルキルアミノ基、塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子又はトリフルオロメチル基を表し、qは0、1、2又は3である。また、pは0、1又は2である。)

- [6] β -アラニン誘導体が下記一般式(5)で示される β -アラニン誘導体である請求項1記載の不全角化抑制剤、毛穴縮小剤。

[化5]



(5)

(一般式(5)中、 R_4 は水素原子、アルキル基、アルケニル基、アリール基又はアラルキル基を表す。)

- [7] 請求項1乃至6のいずれか一項に記載のグリシン誘導体、アミノジカルボン酸誘導体、アシルアミノジカルボン酸誘導体、ピロリジンカルボン酸誘導体、ピペリジンカルボン酸誘導体、ヘキサメチレンイミンカルボン酸誘導体及び β -アラニン誘導体並びに前記各誘導体の塩からなる群から選ばれる化合物の1種又は2種以上を有効成分とする不全角化抑制剤、毛穴縮小剤。
- [8] 請求項1乃至7のいずれか一項に記載の不全角化抑制剤を含有する不全角化抑制用皮膚外用剤。
- [9] 請求項1乃至7のいずれか一項に記載の毛穴縮小剤を含有する毛穴縮小用皮膚外用剤。
- [10] 下記一般式(6)、(7)又は(8)で示されるグリシン誘導体及びその塩並びに下記式(9)又は一般式(10)で示されるアミノ硫酸誘導体及びその塩からなる群から選ばれる化合物の1種又は2種以上からなる不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤。

[化6]

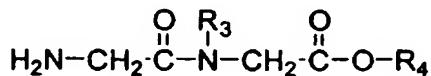


(6)

(一般式(6)中、 R_1 は炭素数2~18のアルキル基、フェニル基、カルバモイル基又はピリジルカルボニル基を表し、 R_2 は水素原子、炭素数1~18の直鎖又は分岐のアルキル基、ベンジル基或いはフェニル基を表す。また、ベンジル基のフェニル部分及び

フェニル基は1ー3個の炭素数1ー4のアルキル基、炭素数1ー4のアルコキシル基、水酸基又はアミノ基で置換されていてもよい。)

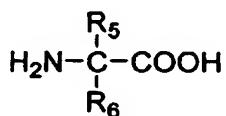
[化7]



(7)

(一般式(7)中、R₃は水素原子又はメチル基を表し、R₄は水素原子、炭素数1ー18の直鎖又は分岐のアルキル基、ベンジル基或いはフェニル基を表す。また、ベンジル基のフェニル部分及びフェニル基は1ー3個の炭素数1ー4のアルキル基、炭素数1ー4個のアルコキシル基、水酸基又はアミノ基で置換されていてもよい。ただし、R₃が水素原子である時、R₄は水素原子ではない。)

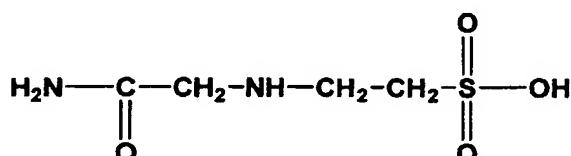
[化8]



(8)

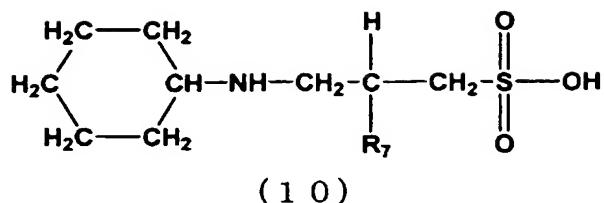
(一般式(8)中、R₅及びR₆はそれぞれ独立に炭素数1ー4のアルキル基を表し、また、R₅及びR₆は一緒に炭素数4ー7のシクロアルキル基を形成してもよい。)

[化9]



(9)

[化10]



(一般式(10)中、R₇は水素原子又は水酸基を表す。)

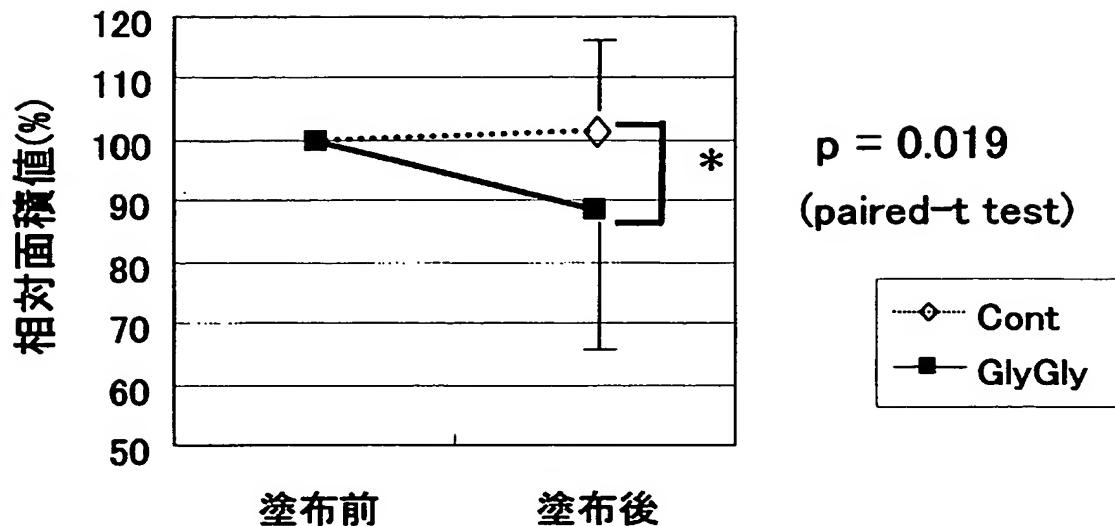
- [11] 請求項10に記載の一般式(6)中、R₂が水素原子である、請求項10記載の不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤。
- [12] 請求項10に記載の一般式(6)中、R₁がカルバモイル基、R₂が水素原子である、請求項10記載の不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤。
- [13] 請求項10に記載の一般式(6)中、R₁がフェニル基、R₂が水素原子である、請求項10記載の不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤。
- [14] 請求項10に記載の一般式(6)中、R₁がエチル基、R₂が水素原子である、請求項10記載の不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤。
- [15] 請求項10に記載の一般式(6)中、R₁がニコチノイル基、R₂が水素原子である、請求項10記載の不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤。
- [16] 請求項10に記載の一般式(7)中、R₃がメチル基である、請求項10記載の不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤。
- [17] 請求項10に記載の一般式(8)中、R₅とR₆が一緒にシクロペンタメチレン基である、請求項10記載の不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤。
- [18] 請求項10乃至15のいずれか一項に記載の一般式(6)で示されるグリシン誘導体及びその塩、請求項10又は16に記載の一般式(7)で示されるグリシン誘導体及びその塩、請求項10又は17に記載の一般式(8)で示されるグリシン誘導体及びその塩並びに請求項10に記載の式(9)又は一般式(10)で示されるアミノ硫酸誘導体及びその塩からなる群から選ばれる化合物の1種又は2種以上を有効成分とする不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤。
- [19] 請求項10に記載の一般式(6)、(7)又は(8)で示されるグリシン誘導体及びその塩並びに請求項10に記載の式(9)又は一般式(10)で示されるアミノ硫酸誘導体及び

その塩からなる群から選ばれる化合物の1種又は2種以上を含有する皮膚外用組成物。

- [20] 請求項19に記載の一般式(6)中、 R_2 が水素原子である、請求項19記載の皮膚外用組成物。
- [21] 請求項19に記載の一般式(6)中、 R_1 がカルバモイル基、 R_2 が水素原子である、請求項19記載の皮膚外用組成物。
- [22] 請求項19に記載の一般式(6)中、 R_1 がフェニル基、 R_2 が水素原子である、請求項19記載の皮膚外用組成物。
- [23] 請求項19に記載の一般式(6)中、 R_1 がエチル基、 R_2 が水素原子である、請求項19記載の皮膚外用組成物。
- [24] 請求項19に記載の一般式(6)中、 R_1 がニコチノイル基、 R_2 が水素原子である、請求項19記載の皮膚外用組成物。
- [25] 請求項19に記載の一般式(7)中、 R_3 がメチル基である、請求項19記載の皮膚外用組成物。
- [26] 請求項19に記載の一般式(8)中、 R_5 と R_6 と一緒にシクロペンタメチレン基である、請求項19記載の皮膚外用組成物。

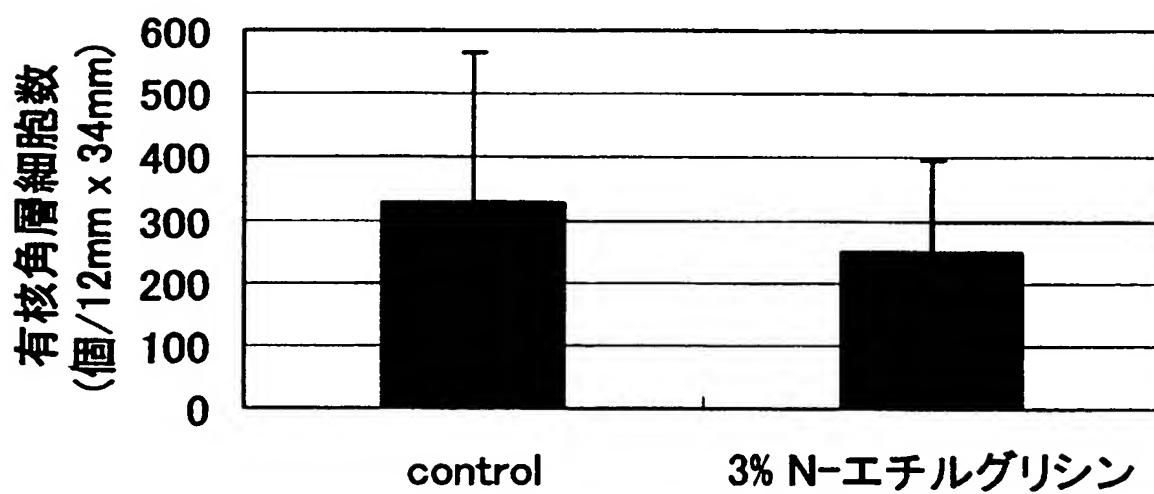
1/2

[図1]



[図2]

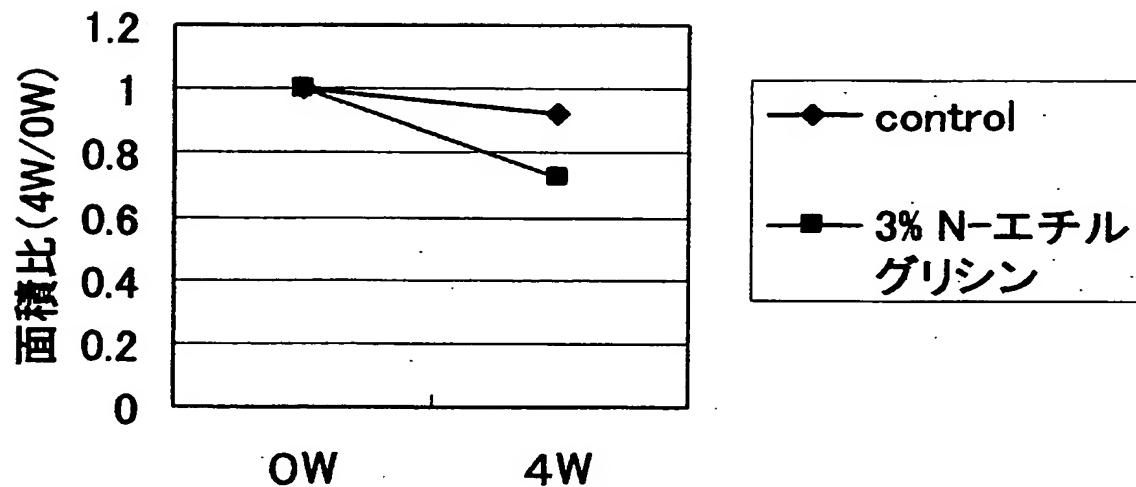
不全角化への影響(塗布4週間後)



BEST AVAILABLE COPY

[図3]

毛穴(総面積)への影響



BEST AVAILABLE COPY

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/017356

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ A61K7/48

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ A61K7/00-50, 31/185-27, 40-401, 445, 445

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAplus (STN), MEDLINE (STN), WPI (DIALOG), JOIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X, Y	JP 11-158055 A (Noevir Co., Ltd.), 15 June, 1999 (15.06.99), (Family: none)	1, 2, 5, 7-26
X, Y	JP 2002-338426 A (Lion Corp.), 27 November, 2002 (27.11.02), (Family: none)	1, 5, 7-9
P, A	JP 2003-342195 A (Shiseido Co., Ltd.), 03 December, 2003 (03.12.03), & WO 03/099327 A1	1-26
A	JP 2002-80359 A (Shiseido Co., Ltd.), 19 March, 2002 (19.03.02), (Family: none)	1-26

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex.

- * Special categories of cited documents:
- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "B" earlier application or patent but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
18 February, 2005 (18.02.05)

Date of mailing of the international search report
08 March, 2005 (08.03.05)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/017356

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. claim 2 and parts of claims 1 and 7-9 relate to a parakeratosis inhibitor, pore reducing agent and skin roughness preventive/ameliorating agent comprising as an active ingredient a glycine derivative of the general formula (1); 2. claim 3 and parts of claims 1 and 7-9, a benzenesulfonylaminodicarboxylic acid derivative or benzoylaminodicarboxylic acid derivative of the general formula (2); 3. claim 4 and parts of claims 1 and 7-9, an acylaminodicarboxylic acid derivative of the general formula (3); 4. claim 5 and parts of claims 1 and 7-9, a hexamethyleneiminecarboxylic acid derivative, piperidinecarboxylic acid derivative or pyrrolidinecarboxylic acid
(continued to extra sheet)

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/017356

Continuation of Box No.III of continuation of first sheet(2)

derivative of the general formula (4); 5. claim 6 and parts of claims 1 and 7-9, a β -alanine derivative of the general formula (5); 6. claim 10, parts of claims 18 and 19, and claims 11-17 and 20-26, a glycine derivative of the general formula (6), (7) or (8); and 7. claim 10 and parts of claims 18 and 19, an aminosulfuric acid derivative of the general formula (9) or (10).

<Subject of search>

Claim 1 relates to a parakeratosis inhibitor and a pore reducing agent each comprising as an active ingredient "at least one compound selected from the group consisting of a glycine derivative, an aminodicarboxylic acid derivative, an acylaminodicarboxylic acid derivative, a pyrrolidinecarboxylic acid derivative, a piperidinecarboxylic acid derivative, a hexamethyleneiminecarboxylic acid derivative, a β -alanine derivative and salts of these derivatives". However, the entire scope of these active ingredients is not clearly defined in the description, and hence claim 1 fails to satisfy the requirement of clarity under PCT Article 6. Therefore, search relating to claim 1 has been carried out over the scope apparent from the description with respect to "a glycine derivative, an aminodicarboxylic acid derivative, an acylaminodicarboxylic acid derivative, a pyrrolidinecarboxylic acid derivative, a piperidinecarboxylic acid derivative, a hexamethyleneiminecarboxylic acid derivative, a β -alanine derivative and salts of these derivatives", namely, the scope identified in claims 2 to 6. The same applies to parts of claims 7 to 9 quoting claim 1.

BEST AVAILABLE COPY

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC））

Int. Cl' A61K7/48

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC））

Int. Cl' A61K7/00-50、31/185-27、40-401、445、455

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus(STN)、MEDLINE(STN)、WPI(DIALOG)、JOIS

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X、Y	JP 11-158055 A (株式会社ノエビア) 15.06.1999 (ファミリーなし)	1、2、5、7~26
X、Y	JP 2002-338426 A (ライオン株式会社) 27.11.2002 (ファミリーなし)	1、5、7~9
P A	JP 2003-342195 A (株式会社資生堂) 03.12.2003 & WO 03/099327 A1	1-26
A	JP 2002-80359 A (株式会社資生堂) 19.03.2002 (ファミリーなし)	1-26

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18.02.2005

国際調査報告の発送日

08.3.2005

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官（権限のある職員）

大宅 郁治

4C 8829

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

第II欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第III欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

①請求の範囲2並びに1及び7～9の一部は一般式(1)で示されるグリシン誘導体を、②請求の範囲3並びに1及び7～9の一部は一般式(2)で示されるベンゾイルアミノジカルボン酸誘導体又はベンゼンスルホニルアミノジカルボン酸誘導体を、③請求の範囲4並びに1及び7～9の一部は一般式(3)で示されるアシルアミノジカルボン酸誘導体を、④請求の範囲5並びに1及び7～9の一部は、一般式(4)で示されるピロリジンカルボン酸誘導体、ピペリジンカルボン酸誘導体及びヘキサメチレンイミンカルボン酸誘導体を、⑤請求の範囲6並びに1及び7～9の一部は一般式(5)で示されるβ-アラニン誘導体を、⑥請求の範囲10、18及び19の一部、並びに11～17及び20～26は、一般式(6)、(7)及び(8)で示されるグリシン誘導体を、⑦請求の範囲10、18及び19の一部は、一般式(9)及び(10)で示されるアミノ硫酸誘導体を、それぞれ、有効成分とする不全角化抑制剤、毛穴縮小剤、肌荒れ防止・改善剤に関するものある。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

調査の対象について

請求の範囲1は「グリシン誘導体、アミノジカルボン酸誘導体、アシルアミノジカルボン酸誘導体、ピロリジンカルボン酸誘導体、ピペリジンカルボン酸誘導体、ヘキサメチレンイミンカルボン酸誘導体及び β -アラニン誘導体並びに前記各誘導体の塩からなる群から選ばれる化合物の1種又は2種以上」を有効成分とする不全角化抑制剤、毛穴縮小剤に関するものである。しかし、これら有効成分の範囲が明細書に明確に定義されておらず、請求の範囲1はPCT第6条における明確性の要件を欠く。よって、請求の範囲1の調査は「グリシン誘導体、アミノジカルボン酸誘導体、アシルアミノジカルボン酸誘導体、ピロリジンカルボン酸誘導体、ピペリジンカルボン酸誘導体、ヘキサメチレンイミンカルボン酸誘導体及び β -アラニン誘導体並びに前記各誘導体の塩」について、明細書に明確に記載されている範囲、すなわち、請求の範囲2～6で特定されている範囲について行った。請求の範囲7～9において、請求の範囲1を引用する部分についても同様である。



BEST AVAILABLE COPY

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)